

基于体外化学成分-体内移行成分-功效靶点探究三叶糖脂清片治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症“异病同治”物质基础及质量标志物预测

王凤颖, 高雪莲, 段红莉, 田爽*, 李自强*

天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要:目的 构建中药“体外化学成分-体内移行成分-功效靶点”多维网络, 解析三叶糖脂清片(Sanye Tang Zhi Qing Tablets, SYTZQT)治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症“异病同治”的药效物质基础, 并预测其潜在的质量标志物(Q-Markers)。方法 采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS^E)鉴定 SYTZQT 体外化学成分组; 采用 UPLC-Q-TOF-MS^E 结合 UPLC-MS/MS 法确认 SYTZQT 体内移行成分组; 通过 TCMSp、SwissTargetPrediction、OMIM、Unipro 和 GeneCards 等数据库获取入血成分治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症的共有功效靶点, 并建立“成分-靶点-疾病”关联性; 通过分子对接技术确认 SYTZQT 药效成分与关键靶点结合的稳定性, 预测其潜在的 Q-Markers。结果 从三叶糖脂清片中鉴定得到 74 种化学成分; 从大鼠血浆中鉴定得到 37 种化学成分。经入血成分-靶点-疾病分析, 找到入血成分与 3 种疾病的共同作用靶点 69 个, 其中核心靶点为白介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)、表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)等。20 个核心靶点映射关键效应成分为木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱等, 其相关信号通路主要包括高级糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路等。分子对接研究显示上述成分与 TNF- α 、IL-6 等效应靶点的结合能均小于 -20 kJ/mol, 表明具有较好的结合能力。结论 木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱是 SYTZQT 治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症等糖脂代谢紊乱疾病的共同物质基础, 在“体外化学成分-体内移行成分-功效靶点”研究中具有良好的传递性、可测性和有效性, 可作为其潜在的 Q-Markers。

关键词: 三叶糖脂清片; 药效物质基础; 质量标志物; 异病同治; 血中移行成分; 化学成分组; 木犀草素; 迷迭香酸; 芦丁; 芍药苷; 芍药内酯苷; 荷叶碱

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)23-7939-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.003

Exploring material basis and Q-Markers for treatment of type 2 diabetes, atherosclerosis, and hyperlipidemia with Sanye Tangzhiqing Tablets based on *in vitro* components - *in vivo* transferring components - efficacy targets

WANG Fengying, GAO Xuelian, DUAN Hongli, TIAN Shuang, LI Ziqiang

Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To construct a multidimensional network of “*in vitro* components - *in vivo* transferring components - efficacy targets” of traditional Chinese medicine, to analyze the effective substance basis of the Sanye Tang Zhi Qing Tablets (SYTZQT) for the treatment of type 2 diabetes, atherosclerosis and hyperlipidemia, and to predict the potential quality markers (Q-Markers). **Methods** An UPLC-Q-TOF/MS^E method was used to identify the *in vitro* chemical constituents of SYTZQT. A combined UPLC-Q-TOF/MS^E and UPLC-MS/MS method was used to confirm the *in vivo* components of SYTZQT. With the help of TCMSp, SwissTargetPrediction, OMIM, Unipro and GeneCards databases, this study revealed the common efficacy targets of SYTZQT in the treatment of different diseases including type 2 diabetes, atherosclerosis and hyperlipidemia. The component- target- disease correlation was established in

收稿日期: 2024-06-08

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2021KJ159)

作者简介: 王凤颖, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: 17861625832@163.com

*通信作者: 田爽, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: tianshuang090@163.com

李自强, 副研究员, 研究方向为中药药动学研究。E-mail: lzqpharm@126.com

this study. Additionally, this study confirmed the combining ability of SYTZQT active ingredients and key targets through molecular docking technology. In this way potential Q-Markers of SYTZQT were predicted based on the above-mentioned technologies. **Results** In this paper, 74 chemical components were identified from SYTZQT powder; 37 chemical components were identified from rat plasma. After the blood component-target-disease analysis, 69 common targets of the blood components and the three diseases were found, among which the core targets were interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), and epidermal growth factor receptor (EGFR). The key effector components of the 20 core target mapping are luteolin, rosmarinic acid, rutin, paeoniflorin, albiflorin, nuciferine, and the related signaling pathways mainly include AGE-RAGE signaling pathway, lipid and atherosclerosis pathway. Molecular docking studies showed that the binding energy of the above components to TNF- α , IL-6 and other effector targets was less than -20 kJ/mol, indicating a better binding ability. **Conclusion** Luteolin, rosmarinic acid, rutin, paeoniflorin, albiflorin, nuciferine serve as a common material basis for treating type 2 diabetes, atherosclerosis, and hyperlipidemia associated with disorders of glucose and lipid metabolism in SYTZQT tablets. They demonstrate good translatability, measurability, and effectiveness in the “*in vitro* chemical components - *in vivo* migrating components - efficacy targets” research, can be used as its potential Q-Markers.

Keywords: Sanye Tangzhiqing; material basis of pharmacodynamics; quality marker; treating different diseases with same method; serum pharmacology; chemical components; luteolin; rosmarinic acid; rutin; paeoniflorin; albiflorin; nuciferine

三叶糖脂清片 (Sanye Tang Zhi Qing Tablets, SYTZQT) 由桑叶 *Mori Folium*、荷叶 *Nelumbinis Folium*、山楂叶 *Crataegi Folium*、丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*、赤芍 *Paeoniae Radix Rubra* 5 味中药按一定比例配伍, 经现代工艺提取制成的片剂, 具有升清降浊、化痰消痞的功效, 适用于痰浊内蕴、痞满不畅所致的脾瘕及 2 型糖尿病前期合并高脂血症患者。本课题组前期采用双盲、随机、安慰剂对照、五交叉临床试验, 发现 SYTZQT 可以显著降低健康受试者餐后血糖、胰岛素和 C 肽水平^[1]; 以芍药苷和荷叶碱为标志物成分, 考察了 SYTZQ 单次和多次给药后在健康受试者体内系统暴露及其药动学特征^[2-3]。临床研究发现 SYTZQT 可以降低 T2DM 患者的餐后血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白等指标^[4-5]。近年来研究发现, 该药对 2 型糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症等糖脂代谢紊乱均有显著改善作用^[6-8], 推测其糖脂代谢调节作用背后有共同的药效物质基础。鉴于其功效物质基础及质控体系尚不完善的现状, 本研究以刘昌孝院士^[9-10]提出的中药质量标志物 (quality marker, Q-Markers) “五原则” 为依据, 借助多维液质联用和网络药理等技术, 构建中药 “体外化学成分-体内移行成分-功效靶点” 多维网络, 系统地解析 SYTZQT 治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症等糖脂代谢紊乱疾病 “异病同治” 的药效物质基础, 并预测其潜在的质量标志物。旨在为 SYTZQT 质量控制标准的提升提供借鉴意义, 为进一步研究药理作用机制提供参考, 对于临床应用提供定理论支撑。

1 材料

1.1 仪器

ACQUITY UPLC 超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); Xevo G2-XS Q-TOF 质谱仪 (美国 Waters 公司); AB Triple Q 5500 三重四极杆质谱仪 (美国 AB SCIEX 公司)。

1.2 药物与试剂

异鼠李素 (批号 110860-202012)、木犀草素 (批号 111520-202107)、原儿茶醛 (批号 110810-202210)、山柰酚 (批号 SK8030)、原儿茶酸 (批号 110809-202207)、新绿原酸 (批号 50190020)、紫云英苷 (批号 AZ2111353)、丹参素钠 (批号 110855-201915)、绿原酸 (批号 110753-202119)、金丝桃苷 (批号 111521-202310)、迷迭香酸 (批号 111871-202007)、紫草酸 (批号 DST180724-028)、芍药苷 (批号 110736-202246)、丹酚酸 B (批号 111562-202318)、芦丁 (批号 100080-202012)、隐丹参酮 (批号 110852-201807)、丹参酮 I (批号 110867-201607)、丹参酮 II_A (批号 110766-202323)、1-脱氧野尻霉素 (批号 W00-0-8) 芍药内酯苷 (批号 CFN99774)、异槲皮苷 (批号 111809-202205)、荷叶碱 (批号 111566-202408) 等对照品购自上海源叶生物科技有限公司, 质量分数均大于 98%。甲醇、乙腈、甲酸为质谱纯 (美国 Fisher 公司)。山楂叶干浸膏 (批号 M18001; 含金丝桃苷 10.0 mg/g)、桑叶和荷叶喷粉 (批号 M18001; 含荷叶以荷叶碱计, 为 8.30 mg/g)、丹参干浸膏 (批号 M18001; 含丹酚酸 B 413.8 mg/g)、赤芍干浸膏 (批号 M18001; 含芍药苷 258.2 mg/g)

由山东步长神州制药有限公司提供。

1.3 动物

健康雄性 SD 大鼠 12 只, 体质量 (200±20) g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0006, 饲养于天津中医药大学动物实验中心, 饲养条件符合 GB14925-2010 标准, 温度 (22±2) °C, 湿度 (55±5) %, 实验室明暗交替时间 12 h/12 h。实验方案经天津中医药大学动物中心伦理审批 (TCM-LAEC2024034w1038)。

2 方法

2.1 SYTZQT 溶液的制备

将桑叶和荷叶喷粉、山楂叶干浸膏、丹参干浸膏、赤芍干浸膏按照 7:1.1:1.4:1 的固定比例混匀, 得到 SYTZQT 干粉。精密称定粉末适量, 用甲醇溶解后超声 1 h, 用 50% 甲醇稀释成 40 mg/mL, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 待测。

2.2 对照品溶液的制备

称取对照品异鼠李素、木犀草素、原儿茶醛、山柰酚、原儿茶酸、新绿原酸、紫云英苷、丹参素、绿原酸、金丝桃苷、迷迭香酸、紫草酸、芍药苷、丹酚酸 B、芦丁、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A、芍药内酯苷、异槲皮苷、荷叶碱、1-脱氧野尻霉素适量, 分别加入 50% 甲醇溶解, 配制成各成分质量浓度均为 10 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 血浆样品的制备

大鼠随机分成空白组和给药组 ($n=6$)。给药组大鼠 ig SYTZQT 溶液 0.858 g/mL, 分别在给药后 5、10、20、30、40、50 min 和 1、2、4、6、8、12 h 眼眶取血置于肝素钠离心管中, 4000 r/min 离心 10 min, 取上清液, -80 °C 冻存备用。给药组大鼠血浆等比例混合后, 加入 3 倍体积甲醇, 涡旋混合 3 min, 4 °C 下 12000 r/min 离心 10 min, 取上清液, N₂ 吹干, 50% 甲醇复溶, 涡旋后离心 10 min, 取上清进样 2 μL。

2.4 体外成分 UPLC-Q-TOF/MS^E 分析条件

2.4.1 色谱条件 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.7 mm, 1.7 μm); 流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A) -0.1% 甲酸乙腈 (B); 梯度洗脱: 0~2 min, 5% B; 2~6 min, 5%~10% B; 6~20 min, 10%~20% B; 20~30 min, 20%~60% B; 30~40 min, 60%~60% B; 40~41 min, 60%~5% B; 41~45 min, 5% B; 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 35 °C, 进样量 2 μL。

2.4.2 质谱条件 电喷雾离子源, 毛细管电压 2.5 kV, 锥孔电压 40 V, 源偏置电压 80 V, 离子源温度 100 °C,

雾化气温度 400 °C, 锥孔气体体积流量 50 L/h, 脱溶剂气体体积流量 600 L/h, 扫描 MS 数据 m/z 100~1 200。在 MS^E 模式下, 低能函数的陷阱碰撞能设置为 6 V, 而高能函数的陷阱碰撞能从 15 V 升到 60 V, 数据采集时间 45 min, 亮氨酸脑啡肽溶液校正质量轴。

2.5 体内成分 UPLC-MS/MS 分析条件

2.5.1 色谱条件 采用 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.7 mm, 1.7 μm); 流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A) -0.1% 甲酸乙腈 (B); 梯度洗脱 (0~0.5 min, 10% B; 0.5~5 min, 10%~80% B; 5~8 min, 80%~10% B; 8~10 min, 10%~10% B), 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 35 °C, 进样量 2 μL。

2.5.2 质谱条件 电喷雾离子源, 正负离子扫描模式, 多反应监测, 气帘气 241.32 kPa (35 psi), 离子化电压 +5 500/-4 500 V, 加热温度 500 °C, 喷雾气 379.22 kPa (55 psi), 辅助加热气 379.22 kPa (55 psi)。化合物参数见表 1。

2.6 成分鉴定

2.6.1 体外成分鉴定 (1) 通过文献检索法, 在 CNKI、PubMed、TCMSP 等数据库总结 SYTZQT 5 味药相关的化学成分, 结合 UNIFI 1.8 软件自带中药成分, 建立中药成分自建数据库。(2) 将 MassLynx 的文件导入 UNIFI 软件进行鉴定, 选择 MS^E 数据的精确质量数筛选, 保留时间和质量数设为默认值, 正负离子模式下选择加和离子, 执行峰处理和完整应用程序处理, 设定显示匹配良好的组分, 进行自动匹配, 快速指认可能的化合物。(3) 根据保留时间、化学结构和碎片离子信息判断合理性。结合标准品对比, 质谱图裂解规律以及文献资料对目标化合物进行鉴定和分析, 并对其来源进行归属。

2.6.2 体内成分鉴定 (1) 以“2.6.1”项找到的“体外化学成分组”为参照, 采用 UPLC-Q-TOF/MS^E 分析大鼠血浆样品, 照“2.4”项条件采集总离子流图, 根据保留时间、化学结构和碎片离子信息, 该处鉴定出的成分集命名为“体内成分集 1”。(2) 采用 UPLC-MS/MS 技术, 照“2.5”项条件采集提取离子色谱图, 通过对比加标准品血浆和给药后血浆中化合物的保留时间, 以此验证入血成分的可测性, 命名为“体内成分集 2”。(3) 将上述 2 个成分集合并得到体内移行成分。

2.7 “入血成分-功效靶点-疾病”网络构建

2.7.1 功效靶点的预测 采用 TCMSP 数据库对入血成分进行靶点预测, 利用 SwissTargetPrediction 对

表 1 目标成分质谱参数

Table 1 Mass spectrometry parameters for various constituents

| 化合物 | 母离子 (m/z) | 子离子 (m/z) | 去簇电压/V | 入口电压/V | 碰撞能量/V | 碰撞室出口电压/V |
|---------------------|---------------|---------------|--------|--------|--------|-----------|
| 异槲皮苷 | 465.0 | 303.1 | 72 | 8 | 40 | 12 |
| 芦丁 | 611.1 | 303.1 | 200 | 10 | 43 | 10 |
| 隐丹参酮 | 297.1 | 251.2 | 65 | 8 | 30 | 15 |
| 丹参酮 II _A | 295.1 | 277.2 | 150 | 10 | 30 | 15 |
| 芍药内酯苷 | 481.0 | 197.0 | 40 | 8 | 25 | 15 |
| 荷叶碱 | 296.0 | 265.1 | 55 | 8 | 22 | 15 |
| 丹参酮 I | 277.2 | 178.0 | 150 | 10 | 47 | 14 |
| <i>N</i> -去甲基荷叶碱 | 282.0 | 265.1 | 50 | 8 | 20 | 15 |
| 木犀草素 | 285.1 | 133.1 | -130 | -8 | -45 | -10 |
| 原儿茶酸 | 153.1 | 109.0 | -70 | -10 | -19 | -8 |
| 紫云英苷 | 447.1 | 184.2 | -110 | -8 | -40 | -15 |
| 丹参素 | 197.1 | 135.1 | -40 | -10 | -22 | -17 |
| 绿原酸 | 353.1 | 191.1 | -80 | -10 | -25 | -8 |
| 隐绿原酸 | 353.1 | 173.0 | -80 | -10 | -22 | -17 |
| 金丝桃苷 | 463.1 | 300.3 | -135 | -10 | -35 | -13 |
| 迷迭香酸 | 359.1 | 161.0 | -190 | -10 | -20 | -17 |
| 紫草酸 | 537.2 | 493.3 | -60 | -10 | -12 | -17 |
| 芍药苷 | 525.2 | 449.2 | -53 | -8 | -20 | -12 |
| 1-脱氧野尻霉素 | 164.0 | 110.2 | 50 | 8 | 20 | 15 |
| 阿魏酸 | 193.0 | 134.0 | -50 | -8 | -22 | -10 |

其进行验证, 得到入血成分靶点。分别以“type 2 diabetes”“atherosclerosis”“Hyperlipidemia”为检索词在 TTD、OMIM、Unipro 和 GeneCards 等数据库检索得到疾病靶点。绘制韦恩图, 将中药靶点与 3 种疾病靶点取交集, 获得 SYTZQT 治疗 3 种疾病共同靶点。

2.7.2 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络 (Protein-Protein Interaction Networks, PPI) 将获得的交集靶点上传到 STRING11.5 在线数据库, Organisms 选择“Homo sapiens”, 生成 PPI 网络。并将生成的 PPI 网络导出, 导入到 Cytoscape3.9.1 软件, 根据 degree 参数筛选节点, 确定最终核心靶点。

2.7.3 基因本体 (gene ontology, GO) 富集与相关信号通路分析 将最终确定的核心靶点, 导入到 DAVID 在线数据库中进行 GO 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 设置相关参数, 物种选择“Homosapiens”, 并将最终分析结果导入到在线作图软件, 对 GO 和 KEGG 富集结果进行可视化处理。

2.8 主要靶点与成分的分子对接

优选重要的中药活性成分作为配体, 选取相关核心靶点作为受体蛋白进行分子对接分析。利用

SYBYL-X 2.1.1 和 iGEMDOCK v2.1 软件对小分子化合物和蛋白进行分子对接和计算结合能。结合能越低, 表明结合效果越好。

3 结果

3.1 SYTZQT 成分鉴定

SYTZQT 溶液在 TOF/MS^E 的总离子流图见图 1, 体外共鉴定出 74 个化学成分, 其中 12 个成分来自桑叶、24 个成分来自丹参、13 个成分来自荷叶、14 个成分来自赤芍、21 个成分来自山楂叶。其中槲皮素和芦丁同时存在于桑叶和山楂叶中, 紫云英苷存在于桑叶和赤芍中, 异槲皮苷存在于桑叶和荷叶中, 金丝桃苷存在于桑叶、荷叶和山楂叶中, 山奈酚存在于桑叶、荷叶、山楂叶、赤芍 4 味药材中。22 个化合物通过对照品进行对比后得到明确识别。

3.2 SYTZQT 入血成分鉴定

SYTZQT 大鼠血浆在 TOF/MS^E 的总离子流图见图 2, 鉴定出体内成分 25 个。SYTZQT 大鼠血浆在 UPLC-MS/MS 的提取离子色谱图见图 3, 经对照品比对共确认 20 个成分, 两者取交集得到体内移行成分 37 个, 具体信息见表 2。按“体外成分定性分析→体内成分定性分析”由外及内的发现思路, 逐渐发现、

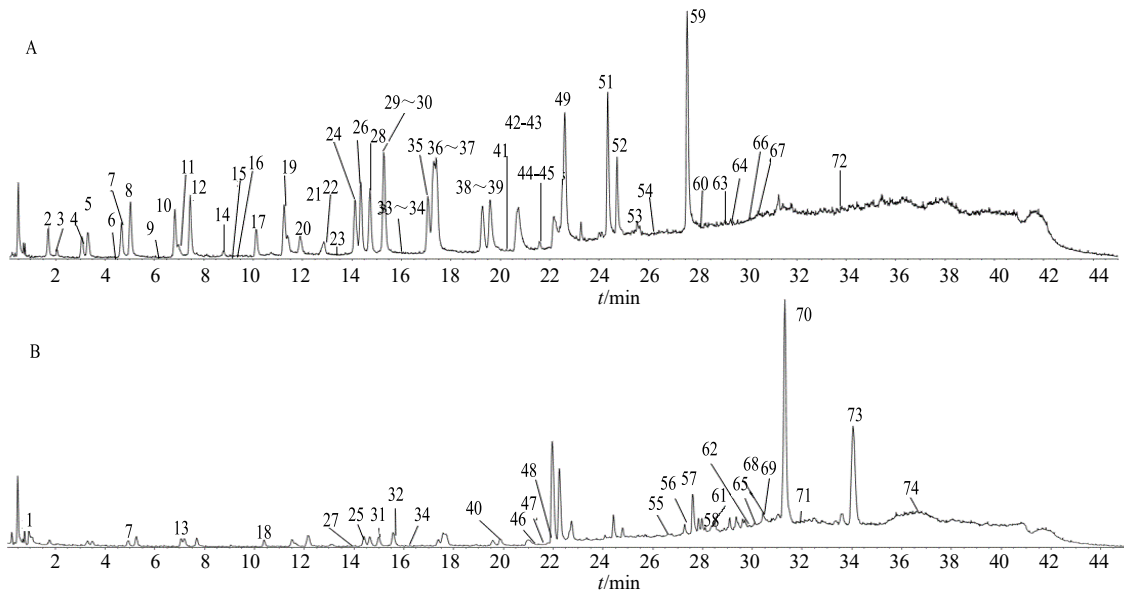


图 1 SYTZQT 在 TOF/MS^E 负离子 (A) 和正离子(B) 模式的总离子流图

Fig. 1 TIC diagram of negative ion (A) and positive ion (B) of SYTZQT extract on TOF/MS^E

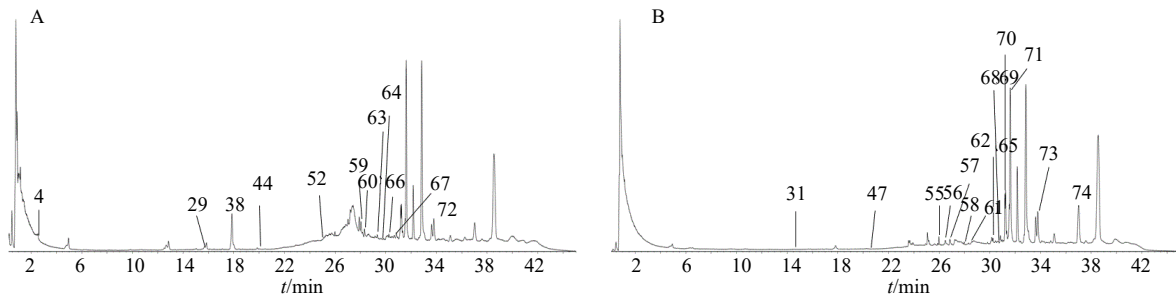


图 2 入血成分在 TOF/MS^E 负离子 (A) 和正离子 (B) 模式的总离子流图

Fig. 2 TIC diagram of negative ion (A) and positive ion (B) of serum on UPLC-Q-TOF/MS^E

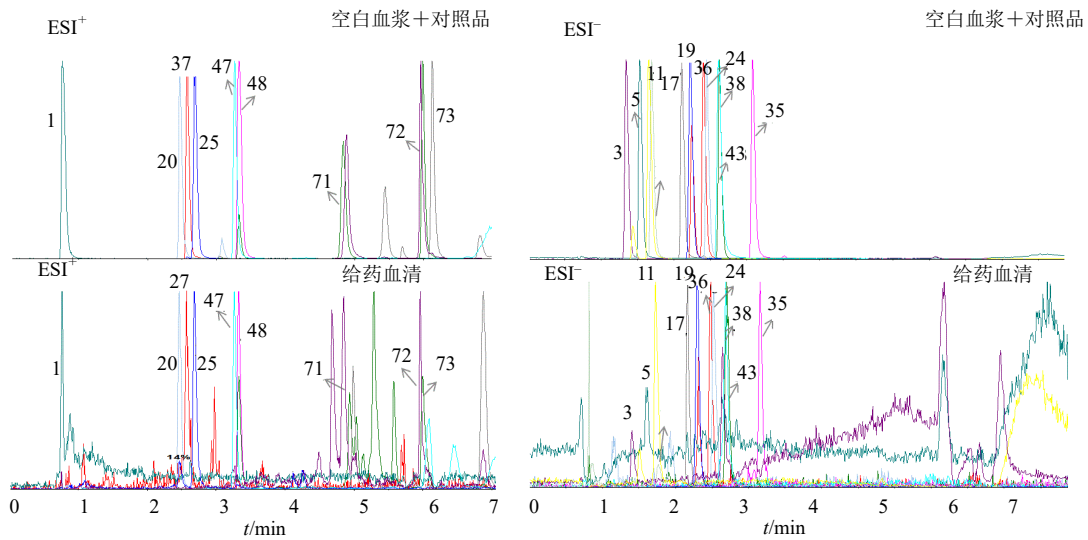


图 3 入血成分在 UPLC-MS/MS 的提取离子色谱图

Fig. 3 Extraction chromatography of serum on UPLC-MS/MS

表 2 SYTZQT 溶液体外成分及入血移行成分

Table 2 Analysis of chemical constituents and blood components of SYTZQT

| 序号 | t_R /min | 化合物 | 分子式 | 准分子离子峰 (m/z) | | 误差 ($\times 10^{-6}$) | 加合物形式 | 离子碎片 (m/z) | 来源 |
|------------------|------------|------------|---|------------------|------------|----------------------------|-----------------------|---|-------------|
| | | | | 理论值 | 实测值 | | | | |
| 1 ^{*#} | 0.77 | 1-脱氧野尻霉素 | C ₆ H ₁₃ NO ₄ | 171.642 14 | 164.142 14 | -7.5 | [M+H] ⁺ | 110.134 2 | M |
| 2 [*] | 1.59 | 没食子酸 | C ₇ H ₆ O ₅ | 168.914 32 | 169.014 32 | 0.1 | [M-H] ⁻ | 79.957 7, 169.014 2 | C |
| 3 ^{*+} | 2.38 | 丹参素 | C ₉ H ₁₀ O ₅ | 198.645 25 | 197.045 25 | -1.6 | [M-H] ⁻ | 96.960 4, 197.045 1 | S |
| 4 [#] | 2.51 | 间氨基苯丙酸 | C ₉ H ₁₁ NO ₂ | 165.571 43 | 164.071 43 | -1.5 | [M-H] ⁻ | - | P |
| 5 ^{*#} | 3.30 | 原儿茶酸 | C ₇ H ₆ O ₄ | 154.719 16 | 153.019 16 | -1.7 | [M-H] ⁻ | 109.029 4 | C |
| 6 [*] | 4.67 | 新绿原酸 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | 353.287 72 | 353.087 72 | -0.2 | [M-H] ⁻ | 135.045 0, 191.056 0, 353.087 5 | C |
| 7 [*] | 4.71 | 原儿茶醛 | C ₇ H ₆ O ₃ | 137.224 43 | 137.024 43 | -0.2 | [M-H] ⁻ | 135.044 89, 137.024 18, | S |
| | | | | 142.538 51 | 139.038 51 | -3.5 | [M+H] ⁺ | 77.039 4 | |
| 8 | 5.04 | 去甲乌药碱 | C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ | 272.113 10 | 270.113 10 | -2.0 | [M-H] ⁻ | 78.959 0, 135.044 9, 162.055 8, N 270.113 1 | |
| 9 | 6.32 | 奎尼酸 | C ₇ H ₁₂ O ₆ | 191.955 93 | 191.055 93 | -0.9 | [M-H] ⁻ | 133.029 3, 191.055 9 | C |
| 10 | 6.83 | 咖啡酸 | C ₉ H ₈ O ₄ | 180.634 76 | 179.034 76 | -1.6 | [M-H] ⁻ | 133.045 0, 179.034 5 | C |
| 11 ^{*#} | 6.94 | 绿原酸 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | 353.987 54 | 353.087 54 | -0.9 | [M-H] ⁻ | 96.960 3, 191.055 9, 353.087 5 | C |
| 12 ^{*#} | 7.45 | 隐绿原酸 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | 354.023 84 | 353.123 84 | -0.9 | [M+HCOO] ⁻ | 117.034 2, 137.024 2, 191.019 0 | C |
| 13 | 7.68 | 香芹烯 | C ₁₀ H ₁₄ O | 158.410 62 | 151.110 62 | -7.3 | [M+H] ⁺ | 123.079 6 | P |
| 14 | 8.79 | N-甲基异衡州乌药碱 | C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ | 343.850 46 | 344.150 46 | 0.3 | [M+HCOO] ⁻ | 151.003 2 | N |
| 15 | 9.11 | 长春花糖苷 II | C ₁₉ H ₃₀ O ₈ | 431.792 74 | 431.192 74 | -0.6 | [M+HCOO] ⁻ | 153.091 7, 285.040 2, 385.186 3 | M |
| 16 | 9.49 | 山楂苷 A | C ₂₁ H ₁₈ O ₉ | 458.193 72 | 459.093 72 | 0.9 | [M+HCOO] ⁻ | 151.003 5, 167.034 7, 287.055 7 | C |
| 17 ^{*#} | 10.12 | 芍药苷 | C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ | 525.361 35 | 525.161 35 | -0.2 | [M+HCOO] ⁻ | 121.029 4, 289.071 5, 459.093 6 | P |
| 18 | 10.52 | 氧化芍药苷 | C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂ | 500.663 62 | 497.163 62 | -3.5 | [M+H] ⁺ | 77.039 4, 149.022 6, 267.084 5, P 464.173 8 | |
| | | | | 495.750 54 | 495.150 54 | -0.6 | [M-H] ⁻ | 121.029 5, 327.107 8, 449.144 9 | |
| 19 | 11.25 | 阿魏酸 | C ₁₀ H ₁₀ O ₄ | 195.150 26 | 193.050 26 | -2.1 | [M-H] ⁻ | 96.960 1, 191.055 8 | C |
| 20 [#] | 11.90 | 芍药内酯苷 | C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ | 525.461 27 | 525.161 27 | -0.3 | [M+HCOO] ⁻ | 121.029 4, 327.108 1, 449.144 7 | P |
| 21 [*] | 12.76 | 山柰酚 | C ₁₅ H ₁₀ O ₆ | 285.040 54 | 285.04054 | 0 | [M-H] ⁻ | 151.003 5, 77.039 4 | M, NP, C |
| 22 | 12.96 | 异红蓼素 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁ | 446.893 43 | 447.093 43 | 0.2 | [M-H] ⁻ | 151.003 5, 285.040 3, 445.077 7, C 447.093 2 | |
| 23 | 13.29 | 百里香酚 | C ₁₀ H ₁₄ O | 197.402 27 | 195.102 27 | -2.3 | [M+HCOO] ⁻ | 125.024 3 | P |
| 24 ^{*#} | 14.12 | 金丝桃苷 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂ | 463.288 15 | 463.088 15 | -0.2 | [M-H] ⁻ | - | M, N, C |
| 25 ^{*#} | 14.28 | 异槲皮苷 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂ | 471.699 76 | 465.099 76 | -6.6 | [M+H] ⁺ | 153.017 9, 303.048 9, 305.054 3 | M, N |
| 26 | 14.36 | 槲皮素 | C ₁₅ H ₁₀ O ₇ | 302.135 14 | 301.035 14 | -1.1 | [M-H] ⁻ | 151.003 7, 245.045 3, 301.035 0 | C, N |
| 27 ^{*#} | 13.99 | 芦丁 | C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆ | 618.356 36 | 611.156 36 | -7.2 | [M+H] ⁺ | 128.950 2, 198.147 6, 333.040 2, C, M 389.213 9, 482.297 4 | |
| 28 | 14.52 | 丹酚酸 D | C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀ | 463.288 14 | 463.088 14 | -0.2 | [M+HCOO] ⁻ | 151.003 5, 255.029 5, 301.034 5 | M |
| 29 [#] | 14.95 | 5-羟基酸橙素 | C ₂₀ H ₂₀ O ₈ | 433.114 33 | 433.114 33 | 0 | [M+HCOO] ⁻ | 125.024 3, 273.076 7, 345.108 6 | C |
| 30 | 14.57 | 杨属苷 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁ | 447.493 15 | 447.093 15 | -0.4 | [M-H] ⁻ | 135.044 8, 285.039 7, 365.086 5, P 447.093 8 | |
| 31 [#] | 14.72 | O-去甲基荷叶碱 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ | 287.347 43 | 282.147 43 | -5.2 | [M+H] ⁺ | 178.077 6, 189.068 6 | N |
| 32 | 15.27 | 山楂苷 C | C ₂₃ H ₂₀ O ₁₀ | 462.310 56 | 457.110 56 | -5.2 | [M+H] ⁺ | 151.074 8, 153.017 9, 303.048 6, C 435.089 9 | |

表 2 (续)

| 序号 | t_R /min | 化合物 | 分子式 | 准分子离子峰 (m/z) | | 误差 ($\times 10^{-6}$) | 加合物形式 | 离子碎片 (m/z) | 来源 |
|------------------|------------|---------------------|---|------------------|------------|----------------------------|-----------------------|--|----|
| | | | | 理论值 | 实测值 | | | | |
| 33 | 15.5 | 红蓼素 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁ | 447.293 28 | 447.093 28 | -0.2 | [M-H] ⁻ | 135.044 9, 285.039 7, 365.086 5, C 447.093 2 | |
| 34 | 16.19 | 安息香酸 | C ₇ H ₆ O ₂ | 167.734 98 | 167.034 98 | -0.7 | [M+HCOO] ⁻ | 77.039 5 | P |
| | | | C ₇ H ₆ O ₂ | 125.643 73 | 123.043 73 | -2.6 | [M+H] ⁺ | 91.052 5 | |
| 35 ^{*#} | 16.47 | 木犀草素 | C ₁₅ H ₁₀ O ₆ | 285.840 21 | 285.040 21 | -0.8 | [M-H] ⁻ | 121.029 35, 229.050 24 | S |
| 36 ^{*#} | 16.97 | 紫云英苷 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁ | 446.393 64 | 447.093 64 | 0.7 | [M-H] ⁻ | 151.003 5, 285.040 3, 445.077 7, M, P 447.093 2 | |
| 37 | 17.40 | 牡荆苷 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀ | 477.103 87 | 477.103 87 | 0 | [M+HCOO] ⁻ | 285.039 9, 357.061 0 | C |
| 38 ^{*#} | 18.61 | 迷迭香酸 | C ₁₈ H ₁₆ O ₈ | 360.676 76 | 359.076 76 | -1.6 | [M-H] ⁻ | 72.993 2, 161.024 0, 321.039 8, S 359.076 6 | |
| 39 | 18.91 | 山楂苷 I | C ₂₄ H ₂₂ O ₁₀ | 515.619 32 | 515.119 32 | -0.5 | [M+HCOO] ⁻ | 135.044 7, 185.023 9 | C |
| 40 | 19.87 | 鹅掌楸宁 | C ₁₇ H ₉ NO ₃ | 284.263 34 | 276.063 34 | -8.2 | [M+H] ⁺ | 205.084 4 | N |
| 41 | 19.59 | 芍药新苷 | C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀ | 506.851 67 | 507.151 67 | 0.3 | [M+HCOO] ⁻ | 121.029 3, 191.055 9, 322.043 5, P 433.149 6 | |
| 42 | 20.52 | 丹酚酸 C | C ₂₆ H ₂₀ O ₁₀ | 536.904 37 | 537.104 37 | 0.2 | [M+HCOO] ⁻ | 185.024 3, 295.060 8, 447.106 8 | S |
| 43 ^{*#} | 20.97 | 紫草酸 | C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂ | 536.904 83 | 537.104 83 | 0.2 | [M-H] ⁻ | 185.024 3, 295.060 8, 447.106 8, S 493.113 0, 537.103 6 | |
| 44 [#] | 21.15 | 丹参酮 II _B | C ₁₉ H ₂₀ O ₃ | 341.839 27 | 341.139 27 | -0.7 | [M+HCOO] ⁻ | 121.029 1, 185.024 0, 295.060 7 | S |
| 45 [*] | 21.50 | 丹酚酸 B | C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀ | 493.014 13 | 493.114 13 | 0.1 | [M-H] ⁻ | - | S |
| 46 | 21.56 | 番茄枝碱 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ | 271.516 14 | 266.116 14 | -5.4 | [M+H] ⁺ | 139.038 3, 181.048 9, 249.090 1 | N |
| 47 [#] | 21.74 | N-去甲基荷叶碱 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ | 287.731 65 | 282.131 65 | -5.6 | [M+H] ⁺ | 85.028 6, 182.041 3 | N |
| 48 ^{*#} | 21.96 | 荷叶碱 | C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ | 301.562 98 | 296.162 98 | -5.4 | [M+H] ⁺ | 189.069 1, 265.120 0 | N |
| 49 | 22.61 | 黄芩苷 | C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁ | 488.384 47 | 491.084 47 | 2.7 | [M+HCOO] ⁻ | 125.024 2, 257.081 3, 315.050 5 | M |
| 50 | 23.97 | 芹黄素 | C ₁₅ H ₁₀ O ₅ | 317.550 23 | 315.050 23 | -2.5 | [M+HCOO] ⁻ | 96.959 8, 209.060 1, 253.050 1 | M |
| 51 | 24.35 | 异牡荆素 | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀ | 477.203 85 | 477.103 85 | -0.1 | [M+HCOO] ⁻ | 96.959 8, 209.060 1, 253.050 1, C 415.102 9 | |
| 52 [#] | 24.73 | 丹参新醌甲 | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ | 343.202 36 | 341.102 36 | -2.1 | [M+HCOO] ⁻ | 195.138 01, 237.029 6, 295.097 7 | S |
| 53 | 25.55 | 山楂苷 B | C ₂₃ H ₂₀ O ₁₀ | 501.303 83 | 501.103 83 | -0.2 | [M+HCOO] ⁻ | 185.024 4, 295.061 3 | C |
| 54 [*] | 26.03 | 异鼠李素 | C ₁₆ H ₁₂ O ₇ | 310.052 67 | 315.052 67 | 5.0 | [M-H] ⁻ | 179.034 5, 287.222 1 | N |
| 55 [#] | 26.59 | 丹参酚 | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ | 303.410 32 | 297.110 32 | -6.3 | [M+H] ⁺ | 121.028 1, 149.022 2, 193.048 3, S 288.288 0 | |
| 56 [#] | 27.28 | 30-降常春藤皂苷元 | C ₂₉ H ₄₄ O ₄ | 464.128 14 | 457.328 14 | -6.8 | [M+H] ⁺ | 91.054 8, 145.100 5, 291.193 9 | P |
| 57 [#] | 27.60 | 去氢荷叶碱 | C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ | 301.346 78 | 294.146 78 | -7.2 | [M+H] ⁺ | 153.017 8, 255.064 4 | N |
| 58 [#] | 28.56 | 紫丹参素 C | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ | 302.610 52 | 297.110 52 | -5.5 | [M+H] ⁺ | - | S |
| 59 [#] | 28.12 | 丹参酚醌 I | C ₁₉ H ₂₀ O ₄ | 360.833 56 | 357.133 56 | -3.7 | [M+HCOO] ⁻ | 116.925 8, 242.079 7, 303.232 6, S 304.232 7 | |
| 60 [#] | 28.31 | 丹参醇 B | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ | 296.197 34 | 295.097 34 | -1.1 | [M-H] ⁻ | 195.138 1, 237.029 6, 295.097 7 | S |
| 61 [#] | 28.50 | 桑辛素 D | C ₁₉ H ₁₆ O ₄ | 315.110 37 | 309.110 37 | -6.0 | [M+H] ⁺ | 165.069 2 | M |
| 62 [#] | 28.99 | 4-异戊二烯白藜芦醇 | C ₁₉ H ₂₀ O ₃ | 303.346 72 | 297.146 72 | -6.2 | [M+H] ⁺ | 244.262 3, 256.225 2 | M |
| 63 [#] | 29.08 | 丹参酚醌 II | C ₁₉ H ₂₀ O ₄ | 310.829 37 | 311.129 37 | 0.3 | [M-H] ⁻ | 98.983 8, 184.072 2, 302.184 8 | S |
| 64 [#] | 29.39 | 次甲二氢丹参醌 | C ₁₈ H ₁₆ O ₃ | 280.602 28 | 279.102 28 | -1.5 | [M-H] ⁻ | 88.075 5, 264.266 9 | S |
| 65 [#] | 30.09 | 1,2,5,6-四氢丹参醌 | C ₁₈ H ₁₆ O ₃ | 285.416 59 | 281.116 59 | -4.3 | [M+H] ⁺ | - | S |

表 2 (续)

| 序号 | t_R /min | 化合物 | 分子式 | 准分子离子峰 (m/z) | | 误差 ($\times 10^{-6}$) | 加合物形式 | 离子碎片 (m/z) | 来源 |
|------------------|------------|--------------------|--|------------------|------------|----------------------------|--------------------|--|----|
| | | | | 理论值 | 实测值 | | | | |
| 66 [#] | 30.12 | oplopanaxogenin C | C ₃₀ H ₄₈ O ₄ | 473.646 93 | 471.346 93 | -2.3 | [M-H] ⁻ | - | P |
| 67 [#] | 30.43 | 新隐丹参酮 | C ₁₉ H ₂₂ O ₄ | 314.544 12 | 313.144 12 | -1.4 | [M-H] ⁻ | 78.959 1, 116.928 1, 146.965 5, 243.898 9, 245.894 5 | S |
| 68 [#] | 30.59 | 丹参新醌乙 | C ₁₈ H ₁₆ O ₃ | 285.416 47 | 281.116 47 | -4.3 | [M+H] ⁺ | - | S |
| 69 [#] | 30.23 | 异隐丹参酮 | C ₁₉ H ₂₀ O ₃ | 303.146 75 | 297.146 75 | -6.0 | [M+H] ⁺ | 119.084 9, 256.226 2, 278.208 5 | S |
| 70 [#] | 31.31 | 鼠尾草酚酮 | C ₁₈ H ₂₀ O ₂ | 276.251 73 | 269.151 73 | -7.1 | [M+H] ⁺ | 178.077 1 | S |
| 71 ^{*#} | 31.92 | 丹参酮I | C ₁₈ H ₁₂ O ₃ | 284.383 96 | 277.083 96 | -7.3 | [M+H] ⁺ | 178.076 9 | S |
| 72 ^{*#} | 34.04 | 隐丹参酮 | C ₁₉ H ₂₀ O ₃ | 296.633 58 | 295.133 58 | -1.5 | [M-H] ⁻ | 116.052 2, 269.225 5 | S |
| 73 ^{*#} | 34.14 | 丹参酮II _A | C ₁₉ H ₁₈ O ₃ | 299.731 52 | 295.131 52 | -4.6 | [M+H] ⁺ | 104.106 4, 124.999 0 | S |
| 74 | 36.62 | 丹参新酮 | C ₁₉ H ₂₂ O ₂ | 288.767 73 | 283.167 73 | -5.6 | [M+H] ⁺ | 169.095 9, 258.143 7 | S |

*与对照品比对; #入血成分; *经 UPLC-MS/MS 确认的成分; P-赤芍、C-山楂叶、N-荷叶、S-丹参、M-桑叶。

*compared with the reference substance; #absorbed components; *confirmed by UPLC-MS/MS; P-*Paeoniae Radix Rubra*; C-*Crataegi Folium*; N-*Nelumbinis Folium*; S-*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; M-*Mori Folium*.

识别并确认有 20 个化合物传递到血中, 符合 Q-Marker 的传递性和可测性原则。

3.3 “入血成分-功效靶点-疾病”异病同治的网络构建

3.3.1 功效靶点预测结果 37 个入血成分筛选出 623 个靶点, 疾病数据库共筛选到 2 171 个 T2DM 的靶点、1 502 个 AS 靶点、1 354 个 HLP 靶点。将入血成分靶点与 3 种疾病的治疗靶点取交集, 获得 SYTZQT 治疗上述 3 种疾病的潜在共同作用靶点 69 个, 见图 4-A。

3.3.2 PPI 网络构建及关键功效靶点筛选 将 69 个交集靶点上传到 STRING11.5 在线数据库, 生成 PPI 网络图, 节点数 69, 边缘数 655, 平均节点度 19, 度值越大节点越大, 颜色越深。使用 Cytoscape 3.9.1 的 CytoNCA 筛选到核心靶点白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein 9, MMP-9)、表皮生长因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等, 见图 4-B。

3.3.3 “入血成分-靶点-疾病”网络构建 将确定的 20 个核心靶点、入血成分和疾病导入到 Cytoscape3.9.1 软件中, 根据成分 degree 值, 排名靠前的成分为木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱。上述成分是 SYTZQT 治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化和高脂血症的关键成分, 符合 Q-Marker 的有效性原则, 见图 4-C。

3.3.4 GO 富集分析结果 通过 GO 富集分析, 得到生物过程相关通路 106 条, 主要包括 DNA 结合转录因子的正调控、受体负调控、RNA 聚合酶 II 启动子的负调控等; 细胞组成相关通路 13 条, 主要包括细胞外间隙、膜筏、胞外区、质膜外侧等; 分子功能相关通路 25 条, 主要包括酶结合、血红素结合、转录共激活因子的结合等, 见图 4-D。

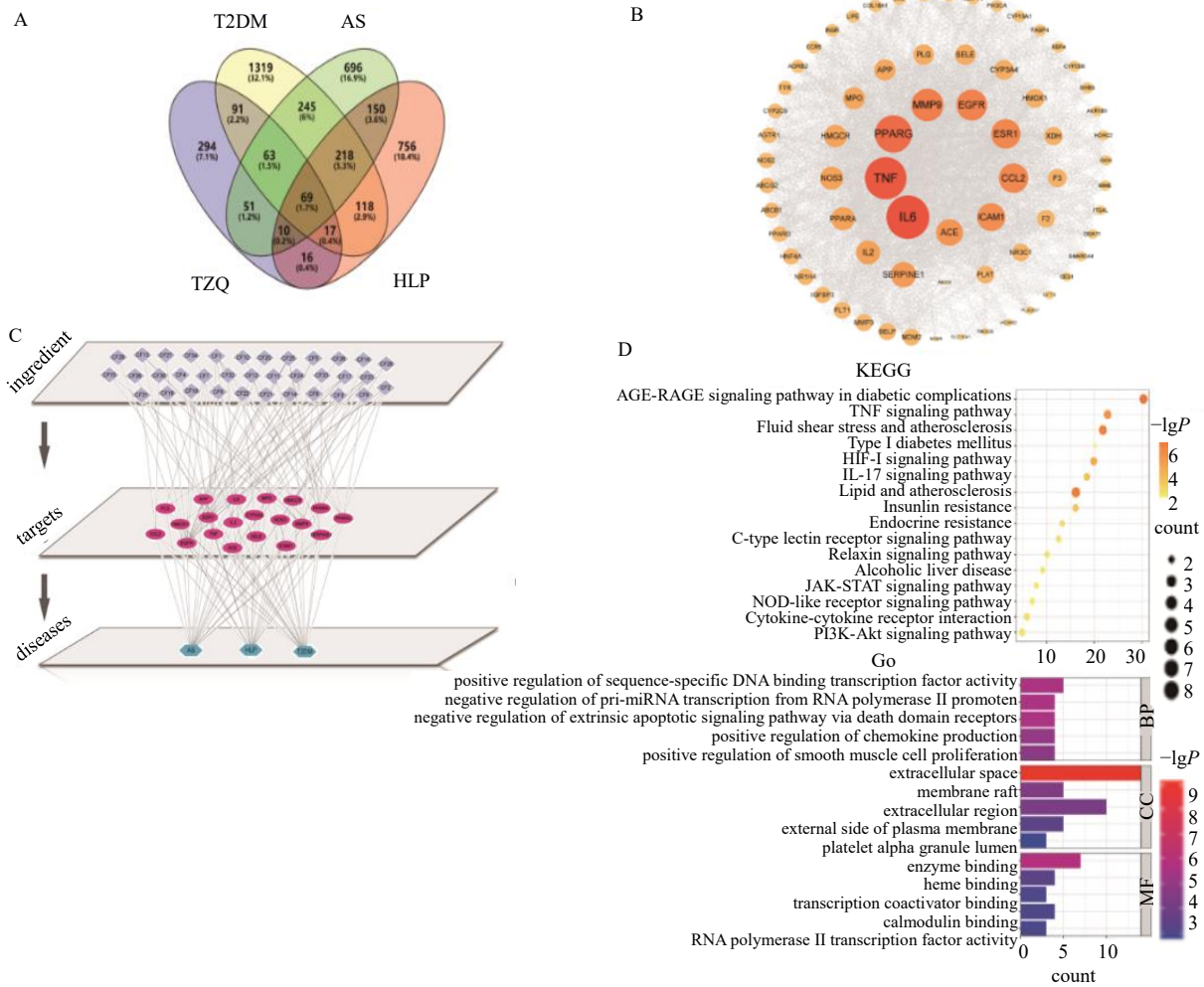
3.3.5 KEGG 富集分析结果 通过 KEGG 富集分析共得到 42 条信号通路, 筛选出与 3 种病相关的代谢通路主要包括糖尿病并发症的晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) - 糖基化终末产物受体 (receptor of AGEs, RAGE) 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等具体见图 4-D。

3.4 分子对接结果

木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱与 TNF- α (PDB 代码: 2AZ5) 靶点的结合能分别为-32.7、-30.9、-31.4、-31.4、-31.8、-34.8 kJ/mol; 木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱与 IL-6 (PDB 代码: 1ALU) 靶点的结合能分别为-27.2、-28.1、-26.4、-25.1、-25.9、-25.1 kJ/mol。结果 (图 5) 显示以上 6 个成分与 TNF α 靶点的结合较强。

4 讨论

中药制剂复杂的化学成分使其质量控制与评价面临困难, 解决的关键在于质控成分的选择。刘昌孝院士提出中药 Q-Marker 的概念^[9], 综合考虑了有



A-入血成分靶点及 3 种疾病靶点韦恩图；B-PPI 网络图；C-成分-靶点-疾病网络图；D-核心靶点 GO 和 KEGG 分析。

A-Venn diagram of ingredient targets and targets of three diseases; B-PPI network; C-Ingredient-target-disease network; D-GO and KEGG analysis of core targets

图 4 入血成分-功效靶点-疾病的网络构建

Fig. 4 Network construction of blood components, efficacy targets and diseases

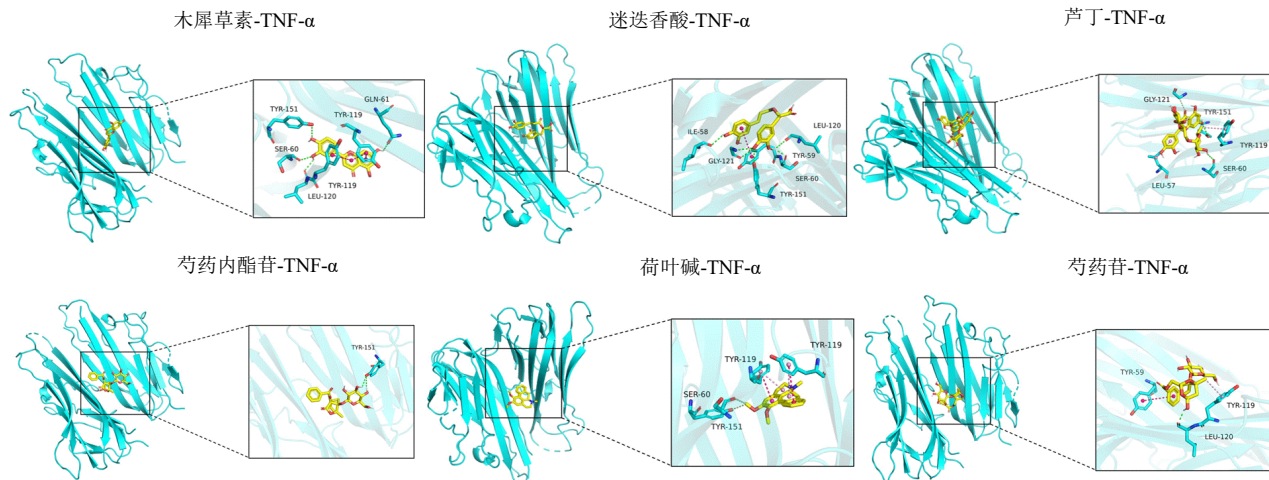


图 5 分子对接示意图

Fig. 5 Diagrammatic diagram of molecular docking

效性、物质基础与质量控制标志性成分的相关性。本课题组前期以健康受试者为研究对象,从传递性角度初步预测芍药苷、荷叶碱可以作为潜在的质控成分^[2]。本研究进一步以 Q-Marker “五原则”为依据^[10],系统地探索 SYTZQT 治疗糖脂代谢紊乱疾病的 Q-Marker。

通过构建“成分-靶点-疾病”网络,揭示 SYTZQT 治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症 3 种疾病的共同活性成分为木犀草素、迷迭香酸、芦丁、芍药苷、芍药内酯苷、荷叶碱,共同靶点为 TNF- α 、IL-6。分子对接确证了上述 6 个成分与 2 个关键核心靶点均有较强的结合能力。研究表明 TNF- α 、IL-6 是糖脂代谢的调节因子^[11],在糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的发生和发展过程中具有重要地位。临床研究支持抗 TNF- α 和抗 IL-6 单克隆抗体对治疗动脉粥样硬化等心血管疾病具有保护作用^[12]。糖尿病小鼠冠状动脉中 RAGE 的表达显著增加,伴随 TNF- α 的表达增加。因此在 2 型糖尿病中 TNF- α 的表达、氧化应激和内皮功能障碍通过 AGE-RAGE 信号转导起关键作用^[13-14],因此需要长期检测和控制 TNF- α 、IL-6 的表达水平是“异病同治”的关键。AGE-RAGE 信号通路是指由高血糖引起的蛋白质糖基化产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 结合,AGE-RAGE 信号通路的激活加速了糖尿病以及相关并发症的发生和发展,AGEs 可直接与肿瘤坏死因子样弱细胞凋亡诱导剂 (TWEAK) 相互作用,抑制 TWEAK 可增加 TNF- α 诱导的促炎细胞因子表达^[15]。降低炎症因子的表达,进而阻断 AGEs 受体的结合可起到治疗作用。对 SYTZQT 成分的解析,木犀草素、迷迭香酸等成分可作用 TNF- α 、IL-6 等靶点并介导 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路等信号通路发挥“异病同治”的作用。

荷叶碱是荷叶中特有的活性成分,能显著抑制脂肪细胞分化和胰脂肪酶活性^[16]。芍药苷和芍药内酯苷作为赤芍的关键功效物质,具有抗血栓、抗氧化、抗炎等多种药理活性^[17]。木犀草素具有恢复胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢的作用^[18]。迷迭香酸具有抗炎、抗氧化、抗糖尿病等作用^[19]。芦丁已被广泛用于控制血糖,调节糖尿病大鼠的葡萄糖代谢^[20]。2 型糖尿病、动脉粥样硬化和高脂血症具体糖脂代谢紊乱的特征,具有共同的发病机制。研究表明,本研究预测的 6 种 Q-Marker 成分均可通过下调 IL-6、TNF- α 的表达来减轻炎症

反应^[21-23],推测其可能是 SYTZQT 治疗上述 3 种疾病“异病同治”的主要靶点。通过 IL-6、TNF- α 等关键靶点映射到的 AGE-RAGE 信号通路,是 SYTZQT 发挥“异病同治”作用的关键途径,在后续的研究中可以重点关注。本研究为 SYTZQT 的质量控制和疗效评价提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang Y H, Fu W X, Li Y F, *et al.* Comparison of the effects of acarbose and TZQ-F, a new kind of traditional Chinese medicine to treat diabetes, Chinese healthy volunteers [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 308126.
- [2] Li Z Q, Liu J, Zhang D Q, *et al.* Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing Tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 155-163.
- [3] Li Z Q, Liu J, Li Y Z, *et al.* Identify super quality markers from prototype-based pharmacokinetic markers of Tangzhiqing Tablet (TZQ) based on *in vitro* dissolution/permeation and *in vivo* absorption correlations [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 59-67.
- [4] Liu J, Li Z Q, Liu H, *et al.* Metabolomics-based clinical efficacy and effect on the endogenous metabolites of tangzhiqing tablet, a Chinese patent medicine for type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5490491.
- [5] Li Y F, Li Z Q, Wang R H, *et al.* Alleviating the hydrolysis of carbohydrates, tangzhiqing (TZQ) decreased the postprandial glycemia in healthy volunteers: An eight-period crossover study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8138195.
- [6] Hao J, Han L F, Zhang Y, *et al.* Docking studies on potential mechanisms for decreasing insulin resistance by the tangzhiqing herbal formula [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1057648.
- [7] Chen R, Chen T, Zhou Z H, *et al.* Integrated pyroptosis measurement and metabolomics to elucidate the effect and mechanism of tangzhiqing on atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 937737.
- [8] Song Z H, Chen R, Wang C J, *et al.* Effect and mechanism of Tangzhiqing in improving cardiac function in mice with hyperlipidaemia complicated with myocardial ischaemia [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e15645.
- [9] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-

- Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [10] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [11] Górecka M, Krzemiński K, Mikulski T, *et al.* ANGPTL4, IL-6 and TNF- α as regulators of lipid metabolism during a marathon Run [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19940.
- [12] Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1510-1519.
- [13] Gao X, Zhang H R, Schmidt A M, *et al.* AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in type 2 diabetic mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2): H491-H498.
- [14] Popova V, Geneva-Popova M, Kraev K, *et al.* Assessment of TNF- α expression in unstable atherosclerotic plaques, serum IL-6 and TNF- α levels in patients with acute coronary syndrome and rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(9): 1589-1596.
- [15] Watanabe M, Toyomura T, Wake H, *et al.* Advanced glycation end products attenuate the function of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis to regulate the inflammatory response [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434(1/2): 153-162.
- [16] Zheng H X, Han L T, Shi W F, *et al.* Research advances in Lotus leaf as Chinese dietary herbal medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1423-1445.
- [17] 任振杰, 张业, 梁帅, 等. 当归芍药散的临床应用及药理作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2023, 18(23): 3465-3472.
- [18] 林焯, 柳丽, 孙静, 等. 木犀草素防治糖尿病的作用机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 112-118.
- [19] Guan H Q, Luo W B, Bao B H, *et al.* A comprehensive review of rosmarinic acid: From phytochemistry to pharmacology and its new insight [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3292.
- [20] 杨诗宇, 宋基正, 杨山景, 等. 芦丁药理作用与新剂型的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1360-1370.
- [21] Kim S M, Park E J, Lee H J. Nuciferine attenuates lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses by inhibiting p38 MAPK/ATF2 signaling pathways [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6): 2373-2383.
- [22] Wang Q S, Gao T, Cui Y L, *et al.* Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1189-1195.
- [23] Jang S, Kelley K W, Johnson R W. Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(21): 7534-7539.

[责任编辑 王文倩]