

基于质量传递理念的枳实-白术药对组方配伍规律研究

吴昊, 张可, 刘思奇, 袁楚, 刘想, 赵若含, 刘秋文, 邵艳奇, 单国顺*
辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600

摘要:目的 从质量传递的角度探究枳实-白术药对的组方配伍规律。方法 采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(UPLC-QqQ-MS/MS)技术建立辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、柚皮素 18 种枳实-白术药对中主要活性成分的定量测定方法;并结合主成分分析(principal component analysis, PCA)等化学计量学方法对 14 批不同来源枳实和白术饮片的质量进行评价;通过分子对接技术考察枳实-白术药对中 18 种主要活性成分与 5-羟色胺 4 受体(5-hydroxytryptamine 4 receptor, 5-HT4R)和水通道蛋白 4 受体(aquaporin 4 receptor, AQP4R)的结合能,用于评价其对肠道蠕动及水液代谢的作用;通过对枳实丸、枳实散、枳实汤以及枳实制白术中 18 种成分的含量进行测定,计算枳实-白术药对中 18 种成分在不同组方中的转移率。在此基础上,综合探究枳实-白术药对的组方配伍规律。结果 同时测定 18 种成分的定量测定方法学良好;不同产地和来源的枳实和白术饮片质量差别较大;PCA 显示,枳实饮片 3 个主成分和白术饮片 2 个主成分的累积方差贡献率分别为 85.37%和 66.51%,综合评价确定 Z10 枳实饮片 and S4 白术饮片质量更佳。芸香柚皮苷、橙皮苷、木犀草苷与 5-HT4R 的对接能力强(结合能 ≤ -41.840 kJ/mol),橙皮苷、芸香柚皮苷和柚皮苷与 AQP4R 的对接能力强(结合能 ≤ -35.564 kJ/mol)。枳实丸、枳实散、枳实汤和枳实制白术中 18 种活性成分的转移率分别为 5.80%~159.24%、39.02%~137.61%、7.10%~463.07%和 4.18%~429.07%。结论 探究了枳实-白术药对的组方配伍规律,为相关制剂在临床的合理应用提供理论依据。

关键词:枳实;白术;药对;配伍规律;质量传递;分子对接;UPLC-QqQ-MS/MS;辛弗林;柚皮苷;芸香柚皮苷;橙皮苷;新橙皮苷;甜橙黄酮;异橙黄酮;木犀草苷;橙皮素;橘皮素;木犀草素;白术内酯 I;白术内酯 II;白术内酯 III;绿原酸;新绿原酸;隐绿原酸;柚皮素;主成分分析;5-羟色胺 4 受体;水通道蛋白 4 受体;结合能;转移率;枳实丸;枳实散;枳实汤

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)11-3831-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.006

Study on compatibility law of *Aurantii Fructus Immaturus*-*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* couplet medicines based on concept of quality transfer

WU Hao, ZHANG Ke, LIU Siqi, YUAN Chu, LIU Xiang, ZHAO Ruohan, LIU Qiuwen, SHAO Yanqi, SHAN Guoshun
Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

Abstract: Objective To explore the compatibility law of Zhishi (*Aurantii Fructus Immaturus*, AFI)-Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, AMR) herb pair from the perspective of quality transfer. **Methods** In the current study, a determination method of 18 main active components in the couplet medicines of AFI-AMR such as synephrine, naringin, narirutin, hesperidin, neohesperidin, sinensetin, isosinensetin, luteolin, hesperidin, citrin, luteolin, atractylenolide I, atractylenolide II, atractylenolide III, chlorogenic acid, neochlorogenic acid, cryptchlorogenic acid and naringenin was developed by ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry (UPLC-QqQ-MS/MS). The quality of 14 batches of AFI and AMR decoction pieces from different

收稿日期: 2024-12-27

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803726); 中药炮制技术传承创新项目“特色炮制技术规律挖掘——药汁制”(GZY-KJS-2022-049); 辽宁省教育厅面上项目(LJKMZ20222205); 辽宁省教育厅面上项目(LJKMZ20221308); 辽宁中医药大学校级课题重点项目(2021LZY054)

作者简介: 吴昊, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制原理研究。E-mail: wh1211697908@163.com

*通信作者: 单国顺, 男, 博士, 副教授, 从事于中药炮制原理解析及质量标准提升研究。Tel: (0411)85890151 E-mail: shanguoshun@126.com

sources was evaluated by chemometrics methods such as principal component analysis. The binding energies of the 18 kinds of main active components in AFI-AMR couplet medicines with 5-hydroxytryptamine 4 receptor (5-HT4R) and aquaporin 4 receptor (AQP4R) were investigated by molecular docking technology to evaluate their effects on intestinal peristalsis and water metabolism. Then, the transfer rate of 18 components in Zhizhu Pills (枳术丸), Zhizhu Powder (枳术散), Zhizhu Decoction (枳术汤) and AMR processed with AFI was analyzed. On this basis, the compatibility principles of AFI-AMR couplet medicines was comprehensively explored.

Results The method for simultaneous determination of 18 components established in this study was feasible. The quality of AFI and AMR decoction pieces from different habitats and sources is quite different. PCA showed that the cumulative variance contribution rates of three principal components of AFI and two principal components of AMR were 85.37% and 66.51% respectively. The comprehensive evaluation showed that the quality of Z10 AFI decoction pieces and S4 AMR decoction pieces was better. Furthermore, the docking ability of narirutin, hesperidin and luteolin with 5-HT4R was strong (binding energy ≤ -41.840 kJ/mol). The docking ability of hesperidin, narirutin and naringin with AQP4R was strong (binding energy ≤ -35.564 kJ/mol). The transfer rate of 18 active components in Zhizhu Pills, Zhizhu Powder, Zhizhu Decoction and AMR processed with AFI was 5.80%—159.24%, 39.02%—137.61%, 7.10%—463.07% and 4.18%—429.07%, respectively. **Conclusion** Based on the concept of quality transfer, this study explored the compatibility law of the “AFI-AMR” couplet medicines. The relevant data provides a theoretical basis for the rational application of its clinical prescriptions and preparations.

Key words: *Aurantii Fructus Immaturus*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; herb pair; compatibility law; quality transfer; molecular docking; UPLC-QqQ-MS/MS; synephrine; naringin; rutin naringin; hesperidin; neohesperidin; sinensetin; isoorange flavone; luteolin; hesperidin; citrinin; luteolin; atractylolactone I; atractylolactone II; atractylolactone III; chlorogenic acid; neochlorogenic acid; cryptchlorogenic acid; naringin; principal component analysis; 5-hydroxytryptamine 4 receptor; aquaporin 4 receptor; binding energy; transfer rate; Zhishu Pills; Zhishu Powder; Zhizhu Decoction

中药配伍是根据中医临床的需要和药物自身的特点,有选择地将2种以上的药物合用的方法。传统中医认为,通过配伍可以达到增强药效、降低或消除不良反应的目的。枳实和白术是临床用于治疗消化系统疾病的常用药对^[1]。枳实 *Aurantii Fructus Immaturus* (AFI) 为芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L.及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果,具有破气消积、化痰散痞的功效^[2]; 白术 *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (AMR) 为菊科苍术属植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.的干燥根茎,具有健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎等功效。

枳实和白术两药配伍,一泻一补,一走一守,一急一缓,相互制约,相互为用,从而发挥行气消痞的作用。但是,历代有关枳实-白术药对的配伍比例、制剂形式和临床功效多有变化,如枳术汤多行气消痞^[3],枳术丸可健脾消滞^[4],枳术散则能健脾消痞^[5]。清代甚至还出现了枳实制白术这一炮制品,具有健脾行气的功效^[6]。然而,关于枳实-白术药对的组方配伍规律研究尚不深入,因此,有必要对其药效物质成分进行深入研究,明确枳实和白术配伍比例与化学成分之间的关联,这对于该药对相关制剂的质量控制及临床应用具有积极意义。

事实上,枳实和白术中化学成分复杂,二者在

配伍过程中,不同化学成分之间可发生复杂的相互作用,从而改变原有成分的物理、化学性质以及药效作用^[7]。因此,探究枳实-白术药对中活性成分在配伍过程中的质量传递过程对于解析其组方配伍规律具有重要价值。鉴于此,本研究基于质量传递理念,采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(UPLC-QqQ-MS)技术建立了枳实-白术药对中多种主要活性成分的定量测定方法,并对不同来源的枳实和白术饮片质量进行评价,继而比较枳术丸、枳术散、枳术汤以及枳实制白术间质量的异同,以此探究枳实-白术药对的组方配伍规律。

1 仪器和材料

1.1 仪器

Acquity UPLC H-CLASS 型超高效液相色谱仪串联 Xevo TQD 型质谱仪,美国 Waters 公司; Milli-Q Integral 型纯水/超纯水一体化系统,美国 Millipore 公司; FA1004B 型电子天平,上海精密科学仪器有限公司; MS105DU 型分析天平,瑞士 Mettler Toledo 公司。

1.2 试剂

对照品辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸,批号

分别为 231216、230819、230906、231115、230929、231116、231113、230918、231015、230902、231106、230325、230124、220413、220404、220912、220927，HPLC 测定质量分数均≥98.0%，成都植标化纯生物技术有限公司；对照品柚皮素（批号 MUST-20032406，HPLC 测定质量分数≥99.18%），质谱级甲酸、甲醇和乙腈，德国 Merck 公司。

1.3 饮片

枳实饮片共 14 批次，分别来自四川、安徽、江西、湖南等地；白术饮片共 14 批，分别来自浙江、安徽、河北等地；经辽宁中医药大学李峰教授鉴定，

枳实为芸香科柑橘属植物酸橙 *C. aurantium* L. 及其栽培变种的干燥幼果，白术为菊科苍术属植物白术 *A. macrocephala* Koidz. 的干燥根茎。具体饮片来源信息见表 1。

荷叶（批号 2312003）、灶心土（批号 2405011）购于安国市聚药堂药业有限公司，产地分别为河南、辽宁；麦麸购自山东锦食食品科技有限公司（批号 20240207），产地为山东；经辽宁中医药大学李峰教授鉴定，荷叶为睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥叶，麦麸为禾本科小麦属植物小麦 *Triticum aestivum* L. 的干燥种皮。

表 1 枳实和白术饮片来源信息

Table 1 Sources of AFI and AMR

序号	饮片	来源	厂家	批号	序号	饮片	来源	厂家	批号
Z1	枳实	四川	四川同创康能药业有限公司	220123	S1	白术	浙江	安国市聚药堂药业有限公司	220109
Z2	枳实	安徽	亳州任大兰药业有限公司	230614	S2	白术	浙江	安国市安兴中药饮片有限公司	230427
Z3	枳实	江西	磐安县经方集中中药材有限公司	220925	S3	白术	浙江	昌达中药材饮片有限公司	20210713
Z4	枳实	江西	广州苏紫堂中药科技有限公司	200311	S4	白术	浙江	当珍堂	20220724
Z5	枳实	湖南	安国市安兴中药饮片有限公司	211009	S5	白术	安徽	安国市安兴中药饮片有限公司	211218
Z6	枳实	安徽	康美药业康美药业股份有限公司	210700621	S6	白术	安徽	永康元	220321
Z7	枳实	安徽	亳州市大西北药业有限公司	20230423	S7	白术	安徽	安国市安兴中药饮片有限公司	220531
Z8	枳实	湖南	安国市弘发中药饮片有限公司	20211209	S8	白术	安徽	昌达中药材饮片有限公司	211009
Z9	枳实	江西	四川新荷花中药饮片有限公司	D2008073	S9	白术	安徽	北京怀顺堂医药有限公司	220715
Z10	枳实	湖南	安国市祁澳中药饮片有限公司	211117	S10	白术	河北	安国市弘发中药饮片有限公司	20230716
Z11	枳实	湖南	鹤年堂中药饮片有限公司	20220913	S11	白术	河北	河北联康药业有限公司	230321
Z12	枳实	四川	北京怀顺堂医药有限公司	230611	S12	白术	河北	四川新荷花中药饮片有限公司	D2207191
Z13	枳实	四川	河北联康药业有限公司	211023	S13	白术	河北	四川同创康能药业有限公司	220111
Z14	枳实	江西	安国市聚药堂药业有限公司	211009	S14	白术	河北	安国市祁澳中药饮片有限公司	230321

2 方法与结果

2.1 供试样品制备

2.1.1 麸炒枳实饮片^[2] 将锅预热至撒入一小把麦麸即刻烟起，扫走后，均匀撒入麦麸，“顶烟上”投入生枳实饮片，迅速拌炒至饮片表面颜色加深，有香气逸出时，取出，筛去麸皮，放凉。每 100 千克枳实饮片，用麸皮 10 kg。

2.1.2 麸炒白术饮片^[2] 将锅预热至撒入一小把麦麸即刻烟起，扫走后，均匀撒入麦麸，“顶烟上”投入生白术饮片，迅速拌炒至饮片表面黄棕色，有焦香气逸出时，取出，筛去麸皮，放凉。每 100 千克白术饮片，用麸皮 10 kg。

2.1.3 土炒白术饮片^[8] 取灶心土粉（过五号筛），置炒制容器内，用中火加热至呈灵活状态，投入净白术饮片拌炒至表面均匀挂土粉时，取出，筛去土粉，放凉。每 100 千克白术饮片，用灶心土 20 kg。

2.1.4 枳术丸^[9] 取均可过五号筛的麸炒枳实粉末 250 g，麸炒白术粉末 500 g，混匀，另取荷叶 75 g，加 20 倍量水煎煮 1.5 h，滤过得煎液，取上述粉末，用煎液泛丸，干燥，即得。

2.1.5 枳术汤 依照《金匱要略》^[10]中枳实与白术的比例，取枳实饮片 100 g 和白术饮片 50 g，加入 12 倍量水，浸泡 0.5 h，煎煮 1 h，滤过，再加入 10 倍量水，煎煮 0.5 h，滤过，合并 2 次滤液，即得。

2.1.6 枳术散 出自《古今医鉴》^[11]，主治心下窄狭不快。取麸炒枳实饮片 50 g，土炒白术饮片 50 g，研磨成粉（过五号筛），混匀，即得。

2.1.7 枳实制白术^[2] 取生白术饮片 100 g，加入枳实汁 50 mL（枳实饮片 100 g，加 12 倍量水，浸泡 0.5 h，煎煮 2 次，每次 1.5 h，合并，浓缩至质量浓度 0.2 g/mL），浸泡 24 h，不时翻动，直至汁尽药透，于 110 °C 炒制 6 min，取出，于 40 °C 烘箱中干

燥。制得枳实制白术，其表面黄棕色，粗糙不平，质清脆，有焦香气，味甘。

2.2 多成分定量测定

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸对照品 2.220、7.940、11.040、0.388、1.224、1.852、1.580、0.240、5.980、6.660、2.380、1.500、4.480、5.140、5.100、1.250、1.320、0.980 mg，分别用甲醇溶解并定容至 2 mL 量瓶中，得到质量浓度分别为 1.110、3.970、5.520、0.194、0.612、0.926、0.790、0.120、2.990、3.330、1.190、0.750、2.240、2.570、2.550、0.625、0.660、0.490 mg/mL 的对照品储备液，4 °C 保存备用。

2.2.2 供试品溶液制备 取枳实饮片、白术饮片、枳术丸、枳术散、枳实制白术粉末（过五号筛）各 0.5 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，精密加入 75% 乙醇 5 mL，浸泡 30 min，称定质量，超声处理 30

min（100 W、50 kHz），放冷，用 75%乙醇补足丢失的质量，滤过，经 0.22 μm 微孔滤膜，即得供试品溶液，分别记作 ZS、BZ、ZZW11、ZZS11、ZZZ11。

2.2.3 色谱条件 采用 Acquity UPLC HSS T3 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相为 0.1%甲酸水溶液（A）-0.1%甲酸乙腈溶液（B），梯度洗脱：0~2.00 min，2% B；2.00~3.00 min，2%~17% B；3.00~5.50 min，17%~22% B；5.50~6.00 min，22%~23% B；6.00~8.00 min，23%~32% B；8.00~14.00 min，32%~100% B；14.00~17.00 min，100% B；17.00~17.01 min，100%~2% B；17.01~19.00 min，2% B；体积流量 0.35 mL/min；柱温 30 °C；进样室温度 8 °C；进样体积 2 μL。

2.2.4 质谱条件 采用电喷雾离子源（ESI）；多反应监测（multi-reaction monitoring, MRM）模式；正、负离子采集模式；采集时间 0~19 min；毛细管电压 2.0 kV；离子源温度 150 °C；脱溶剂气温度 400 °C；脱溶剂气体积流量 800 L/h；锥孔气体积流量 50 L/h；优化后各化合物的质谱参数见表 2。

表 2 质谱采集参数

Table 2 Mass detection parameters

成分	m/z		锥孔电压/V	碰撞电压/V	离子模式	成分	m/z		锥孔电压/V	碰撞电压/V	离子模式
	母离子	子离子					母离子	子离子			
辛弗林	167.98	91.08	14.00	20.00	正	柚皮素	274.10	153.36	45.00	18.00	正
新橙皮苷	611.06	303.07	25.00	10.00	正	橙皮素	300.93	163.96	46.00	22.00	负
橙皮苷	611.06	303.07	25.00	10.00	正	木犀草素	286.93	153.03	55.00	33.00	正
柚皮苷	581.04	273.14	15.00	7.00	正	白术内酯I	231.16	91.07	40.00	30.00	正
芸香柚皮苷	581.04	273.14	15.00	7.00	正	白术内酯II	233.18	105.12	30.00	20.00	正
木犀草苷	449.03	287.06	32.00	13.00	正	白术内酯III	249.17	231.21	20.00	9.00	正
甜橙黄酮	372.87	343.12	48.00	25.00	正	绿原酸	353.13	191.08	30.00	10.00	负
异橙黄酮	372.87	343.12	48.00	25.00	正	新绿原酸	353.13	179.05	40.00	20.00	负
橘皮素	372.87	343.12	48.00	25.00	正	隐绿原酸	353.13	173.06	40.00	15.00	负

对照品和枳实-白术药对的典型色谱图见图 1。

2.2.5 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下 18 个对照品储备液适量，分别用甲醇稀释成系列质量浓度的对照品溶液，并按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行测定，以各对照品的质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y），绘制标准曲线，进行线性回归，得回归方程分别为辛弗林 $Y=2981.82X+5873.28$ ， $r=0.9993$ ，线性范围 23.6~522.2 μg/mL；新橙皮苷 $Y=933.647X+8441.45$ ， $r=0.9990$ ，线性范围 4.0~518.0 μg/mL；橙皮苷 $Y=1741.50X+1305.07$ ， $r=0.9996$ ，线性范围 2.9~

123.9 μg/mL；芸香柚皮苷 $Y=216.853X+2347.17$ ， $r=0.9986$ ，线性范围 90.1~380.0 μg/mL；柚皮苷 $Y=622.364X+3298.84$ ， $r=0.9994$ ，线性范围 4.0~858.4 μg/mL；甜橙黄酮 $Y=19812.6X+25873.3$ ， $r=0.9990$ ，线性范围 0.13~65.80 μg/mL；异橙黄酮 $Y=52514.5X+85264.8$ ， $r=0.9999$ ，线性范围 0.27~20.10 μg/mL；橘皮素 $Y=84651.6X+176182.0$ ， $r=0.9998$ ，线性范围 4.3~86.4 μg/mL；柚皮素 $Y=211.506X+1164.72$ ， $r=0.9996$ ，线性范围 13.01~191.20 μg/mL；木犀草苷 $Y=24636.1X+849.041$ ， $r=0.9996$ ，线性范围 0.03~40.00 μg/mL；木犀草

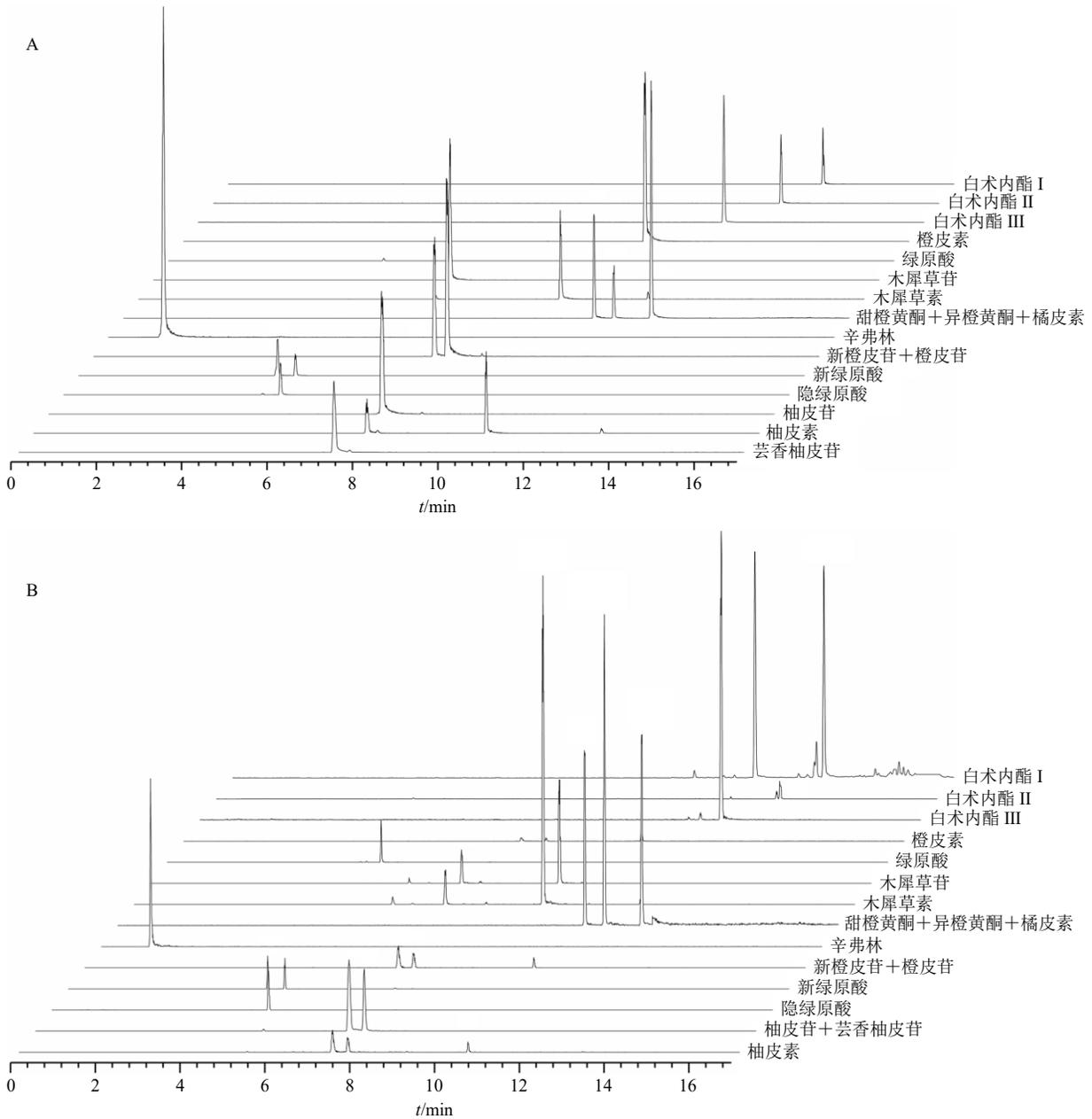


图1 对照品 (A) 和枳实-白术药对供试品 (B) 的典型色谱图

Fig. 1 Typical chromatograms of reference substance (A) and AFI-AMR drug pair test sample (B)

素 $Y=7187.79X+11702.7$, $r=0.9991$, 线性范围 $2.27\sim61.46\ \mu\text{g/mL}$; 橙皮素 $Y=742.331X+6914.23$, $r=0.9996$, 线性范围 $0.41\sim75.00\ \mu\text{g/mL}$; 白术内酯 I $Y=4240.26X+12663.0$, $r=0.9997$, 线性范围 $7.96\sim22.90\ \mu\text{g/mL}$; 白术内酯 II $Y=4363.47X+19983.8$, $r=0.9993$, 线性范围 $0.465\sim21.280\ \mu\text{g/mL}$; 白术内酯 III $Y=11443.0X+23971.0$, $r=0.9999$, 线性范围 $19.96\sim70.03\ \mu\text{g/mL}$; 绿原酸 $Y=265.851X-22.2606$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.33\sim40.49\ \mu\text{g/mL}$; 新绿原酸 $Y=6090.97X+180.051$, $r=0.9998$, 线性范围 $0.04\sim0.34\ \mu\text{g/mL}$; 隐绿原酸 $Y=$

$718.046X+476.755$, $r=0.9990$, 线性范围 $0.08\sim0.42\ \mu\text{g/mL}$ 。以信噪比 (S/N) 为 3 和 10 分别作为检测限和定量限, 结果检测限分别为 0.14、0.12、0.52、0.43、0.19、0.64、0.34、0.25、0.56、0.17、0.33、0.64、0.42、0.29、0.21、0.47、0.39、0.09 ng/mL, 定量限分别为 0.48、0.40、1.73、1.43、0.63、2.13、1.13、0.83、1.86、0.57、1.10、2.13、1.40、0.97、0.70、1.57、1.30、0.30 ng/mL。

2.2.6 精密度试验 精密吸取“2.2.1”项下对照品储备液适量, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件连续进样测定 6 次, 记录各成分峰面积,

并计算各成分峰面积的 RSD 值。结果表明, 辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸峰面积的 RSD 分别为 1.31%、1.44%、2.32%、2.51%、1.89%、2.06%、1.39%、2.50%、0.68%、2.39%、0.66%、0.97%、1.40%、1.03%、1.07%、2.41%、0.92%、1.32%, 表明该仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 精密吸取枳术丸 (ZZW11) 供试品溶液适量, 分别于室温下放置 0、2、4、6、8、10、12、24 h 后, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行分析, 记录各成分峰面积, 并计算各成分峰面积的 RSD 值。结果表明, 辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸峰面积的 RSD 分别为 2.80%、2.79%、2.92%、2.92%、2.19%、2.73%、2.64%、2.37%、2.75%、2.92%、2.62%、1.26%、1.06%、1.74%、2.19%、2.65%、2.62%、2.91%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 重复性试验 取枳术丸 (ZZW11) 6 份, 按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行分析, 并计算各成分的质量分数及其 RSD 值。结果表明, 辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸质量分数的 RSD 分别为 2.95%、1.32%、1.76%、2.13%、2.14%、2.85%、2.22%、2.73%、2.57%、2.71%、1.15%、1.08%、2.38%、2.35%、1.25%、2.39%、2.52%、2.45%, 表明该方法重复性良好。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取“2.2.2”项中已知各成分含量的枳术丸 (ZZW11) 粉末 0.5 g, 置于具塞锥形瓶中, 分别加入枳术丸中等量的对照品, 按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行分析, 计算各成分的加样回收率及其 RSD 值。结果表明, 辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术

内酯 III、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸的平均加样回收率分别为 98.89%、101.14%、99.06%、98.20%、98.99%、98.57%、98.64%、99.23%、101.46%、99.15%、101.32%、100.10%、98.76%、100.26%、99.42%、99.15%、99.82%、99.86%; RSD 分别为 1.13%、1.21%、2.26%、0.83%、1.18%、1.62%、1.54%、1.65%、1.77%、0.99%、1.04%、1.09%、0.81%、0.69%、0.63%、0.82%、0.72%、1.05%, 表明该方法回收率良好。

2.3 饮片质量评价

2.3.1 枳实饮片 取 14 批枳实饮片, 分别按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件测定柚皮苷、芸香柚皮苷和橙皮苷等活性成分的含量, 详细结果见表 3。由表 3 可知, 不同来源枳实饮片中 12 种活性成分的含量存在明显差异。其中, 辛弗林作为《中国药典》2020 年版收载的指标成分, 在各批次样品中含量普遍较高, 但在样品 Z2 和 Z7 中含量较低, 且产地方面呈现四川>江西>湖南>安徽的趋势。故以辛弗林作为质量评价标准, 四川产地质量较好。

黄酮类成分柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素也是枳实中的主要活性成分, 在 Z2~Z11 批次中含量均较高, 并呈现出湖南>安徽>江西>四川的趋势。故以黄酮类成分作为质量评价标准, 湖南产地质量较好。

多甲氧基黄酮类成分甜橙黄酮、异橙黄酮含量在 Z1、Z3~Z6、Z12~Z14 批次中含量较高, 呈现四川>湖南(江西)>安徽的趋势; 橘皮素含量在 Z3~Z6、Z8、Z11、Z12 批次中含量较高, 呈现湖南>江西>安徽>四川的趋势, 木犀草苷和木犀草素在 Z2、Z3、Z5~Z11 批次中含量较高, 呈现出安徽>湖南>江西>四川的趋势, 故以多甲氧基黄酮类作为质量评价标准, Z3、Z5、Z6、Z11 批次质量较好, 即江西和湖南产地的枳实饮片质量较好。

为衡量仪器分析过程中的稳定性, 分别取上述各供试品溶液 0.1 mL 混合制成 QC 样品, 按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行分析测定, 并将 QC 样品与 14 批枳实饮片中 12 种活性成分的峰面积共同导入 SIMCA 14.1 软件进行主成分分析 (principal component analysis, PCA), 结果见图 2。由图 2 可知, 14 批枳实饮片可分为 3 类。其中, 四川和安徽各为一类, 江西、湖南合为一类, 这也表明各产地间饮片质量存在一定差异。

表3 枳实饮片中主要活性成分定量测定结果

Table 3 Determination results of main active components in AFI decoction pieces

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)											
	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	芸香柚皮苷	橙皮素	甜橙黄酮	异橙黄酮	橘皮素	木犀草素	木犀草苷	柚皮素	辛弗林
Z1	0.535 0	1.055 7	0.115 9	2.575 0	0.004 1	0.248 0	0.080 7	0.166 3	0.000 5	0.000 2	0.130 1	5.222 7
Z2	1.713 1	1.007 5	4.234 6	2.479 0	0.428 2	0.018 0	0.024 5	0.273 5	0.547 5	0.000 4	1.423 3	0.236 0
Z3	5.624 7	1.163 3	5.328 5	3.454 0	0.391 8	0.165 7	0.068 7	0.834 3	0.469 7	0.001 2	1.036 3	3.025 0
Z4	3.623 0	1.107 7	3.672 8	1.895 7	0.395 0	0.136 7	0.054 3	0.515 7	0.022 7	0.000 7	0.457 9	2.457 7
Z5	5.386 7	1.173 3	5.388 6	3.189 7	0.363 2	0.123 7	0.044 0	0.746 7	0.367 7	0.000 9	0.778 3	3.177 7
Z6	3.189 0	1.043 7	1.640 7	1.966 0	0.005 0	0.462 7	0.044 7	0.105 7	0.342 0	0.000 4	0.295 5	2.107 7
Z7	8.584 9	0.783 3	2.552 7	2.007 3	0.004 9	0.044 0	0.000 3	0.080 0	0.114 3	0.000 5	1.091 1	0.206 7
Z8	6.658 9	1.185 0	5.043 1	3.801 7	0.596 9	0.103 3	0.028 3	0.686 0	0.553 7	0.001 7	1.912 4	2.508 0
Z9	5.016 7	1.231 3	5.812 9	1.963 3	0.755 5	0.045 7	0.035 3	0.252 0	0.255 3	0.000 3	0.817 3	3.200 0
Z10	5.718 1	0.921 3	4.626 0	3.250 0	0.354 3	0.094 7	0.033 7	0.660 4	0.243 3	0.000 4	1.343 4	2.011 0
Z11	5.576 0	1.049 3	3.801 1	3.776 7	0.133 1	0.165 7	0.046 3	0.864 3	0.459 3	0.001 7	0.873 2	2.803 3
Z12	0.356 8	1.081 7	0.286 7	3.246 0	0.034 7	0.658 3	0.200 3	0.273 7	0.000 9	0.000 6	0.465 7	4.655 3
Z13	0.040 9	0.917 3	0.043 3	2.360 1	0.127 9	0.405 3	0.122 7	0.218 7	0.001 0	0.001 4	0.233 2	4.091 3
Z14	0.412 8	0.918 0	0.281 4	1.544 7	0.013 8	0.493 0	0.045 0	0.128 3	0.000 8	0.001 3	0.004 5	3.650 6

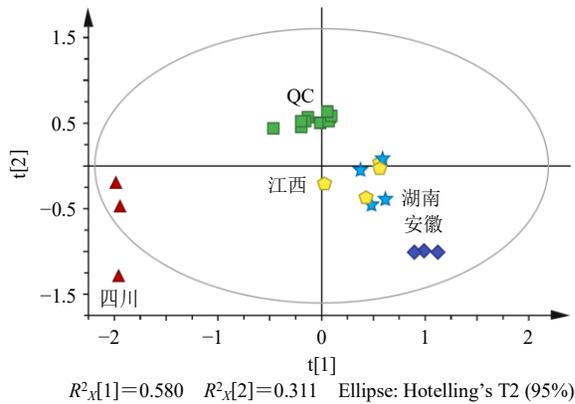


图2 枳实主成分 PCA 图

Fig. 2 PCA of AFI principal components

同时, 将上述数据导入 IBM SPSS Statistics 26 软件, 通过主成分得分率确定主成分个数, 特征值大于 1 的主成分个数为 3, 第 1、2、3 主成分的方差贡献率分别为 54.01%、20.13%、11.23%, 其累积方差贡献率为 85.37%。同时, 由碎石图 (图 3) 可

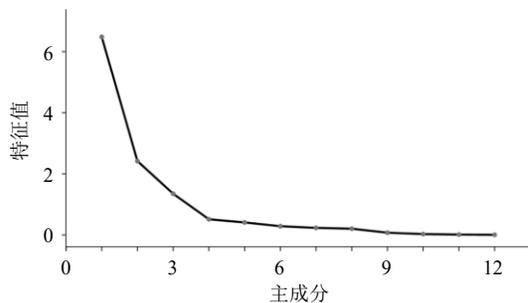


图3 枳实主成分碎石图

Fig. 3 Scree plot of AFI principal components

见, 前 3 个主成分的斜率较大且特征值均大于 1, 而其他主成分的斜率相对较小, 说明这 3 个主成分在一定程度上可以代表枳实饮片的质量信息。

运用 IBM SPSS Statistics 26 软件计算 14 批次枳实饮片的主成分得分, 以各主成分对应的方差贡献率为权重系数计算综合得分, 并将其排序, 结果见表 4。由表 4 可知, Z8、Z10、Z3 批次的枳实饮片综合得分排名前 3, 表明枳实饮片质量较好的批

表4 枳实主成分得分、综合得分及排序

Table 4 Principal component score, composite score and ranking of AFI

编号	因子得分			综合得分及排序	
	F ₁	F ₂	F ₃	F	排序
Z1	-3.03	0.64	-0.10	-1.78	12
Z2	1.37	-1.63	-0.40	0.43	6
Z3	2.26	1.47	-0.06	1.77	3
Z4	-0.31	-0.49	-1.46	-0.50	8
Z5	1.81	0.99	-0.52	1.31	5
Z6	-1.83	-0.91	-0.04	-1.38	10
Z7	0.08	-3.78	1.08	-0.70	9
Z8	3.68	0.94	-0.08	2.54	1
Z9	1.34	-0.25	-2.77	0.43	7
Z10	2.91	-0.13	1.92	2.06	2
Z11	1.84	1.04	1.40	1.59	4
Z12	-3.47	2.60	0.57	-1.51	11
Z13	-3.24	0.41	0.35	-1.91	13
Z14	-3.41	-0.91	0.10	-2.36	14

次为 Z8、Z10、Z3，即江西和湖南产地。综合其他因素考虑，最终选用第 10 批枳实饮片（Z10）作为后期实验原料。

2.3.2 白术饮片 分别取 14 批白术饮片，按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件测定柚皮苷、芸香柚皮苷和橙皮苷等活性成分的含量，结果见表 5。由表 5 可知，不同来源白术饮片中 6 种活性成分的含量存在明显差异。其中，白术内酯类成分作为白术常用的质量评价成分，且内酯类成分含量高于酚酸类成分，表明内酯类成分可在白术质量评价中占有较大的比重。白术内酯类含量在 S1、S8、S9 批次中较高，且产地方面呈现浙江>安徽>河北的趋势。故以白术内酯类成分作为质量评价标准，浙江产地质量较好。

表 5 白术饮片中主要活性成分定量测定结果

Table 5 Determination results of main active components in AMR decoction pieces

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)					
	白术内酯 I	白术内酯 II	白术内酯 III	绿原酸	新绿原酸	隐绿原酸
S1	0.156 8	0.527 9	0.315 0	0.059 4	0.027 8	0.003 2
S2	0.265 2	0.416 4	0.284 6	0.165 5	0.022 9	0.001 9
S3	0.276 0	0.370 8	0.384 1	0.154 3	0.007 6	0.001 6
S4	0.245 7	0.323 1	0.283 8	0.253 7	0.036 1	0.009 2
S5	0.141 0	0.237 0	0.410 1	0.173 9	0.003 6	0.001 7
S6	0.250 2	0.365 7	0.396 7	0.089 9	0.018 3	0.000 5
S7	0.329 2	0.271 1	0.222 9	0.121 4	0.013 3	0.006 7
S8	0.265 7	0.287 9	0.522 8	0.276 6	0.013 8	0.001 0
S9	0.363 5	0.418 7	0.442 4	0.158 2	0.009 8	0.001 6
S10	0.182 3	0.386 0	0.342 3	0.131 4	0.007 2	0.001 4
S11	0.252 8	0.417 7	0.180 0	0.141 6	0.029 9	0.004 8
S12	0.260 0	0.458 9	0.296 3	0.119 6	0.015 9	0.000 7
S13	0.156 8	0.398 1	0.319 9	0.135 0	0.016 7	0.002 4
S14	0.321 2	0.423 0	0.206 9	0.096 9	0.032 8	0.000 8

酚酸类成分也是白术中重要活性成分之一。在各批次样品中绿原酸含量普遍较高，在 S1、S6、S14 批次中含量相对较低，产地方面呈现浙江>河北>安徽的趋势；异绿原酸和新绿原酸的含量在 S4、S11 中相对较高，产地方面呈现浙江>河北>安徽的趋势。故以酚酸类成分作为质量评价标准，浙江产地质量较好。

将 14 批白术饮片中 6 种活性成分的峰面积导入 SIMCA 14.1 软件进行 PCA，结果见图 4。由图 4

可知，14 批白术饮片可分为 3 类，其中河北为一类，安徽为一类，浙江为一类，表明各产地间有显著性差异。运用 IBM SPSS Statistics 26 软件，通过主成分得分率确定主成分个数，特征值大于 1 的主成分个数为 2，第 1、2 主成分的方差贡献率分别为 37.69%、28.82%，其累积方差贡献率为 66.51%。同时，从碎石图（图 5）可知，前 2 个主成分的斜率较大且特征值大于 1，而其他主成分的斜率相对较小，说明前 2 个主成分在一定程度上可以代表白术饮片的质量。

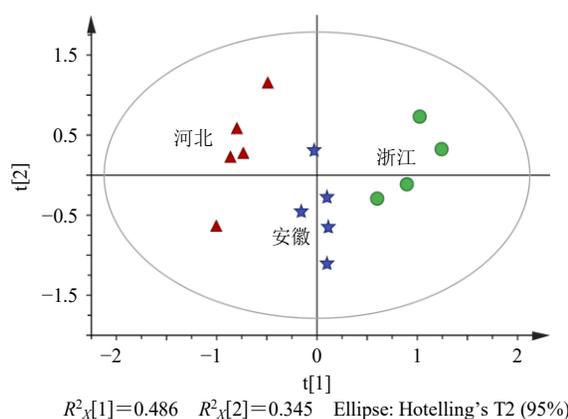


图 4 白术主成分 PCA 图

Fig. 4 PCA of AMR principal components

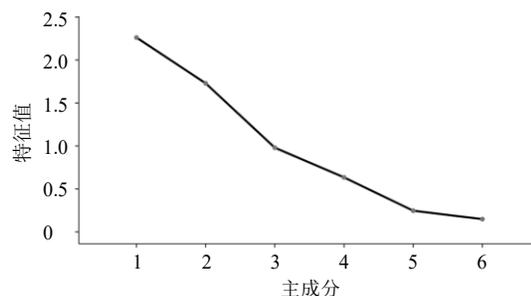


图 5 白术主成分碎石图

Fig. 5 Scree plot of AMR principal components

运用 IBM SPSS Statistics 26 软件计算 14 批次白术饮片的主成分得分，以各主成分对应的方差贡献率为权重系数计算综合得分，并将其排序，结果见表 6。由表 6 可知，S4、S11、S7 批次白术饮片综合得分排名前 3，表明白术饮片质量较好的批次为 S4、S11、S7。综合其他因素考虑，最终选用第 4 批白术饮片（S4）作为后续研究原料。

2.4 主要活性成分与关键靶点的分子对接

通过 PubChem 数据库获取 18 种主要活性成分（辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甜橙黄酮、异橙黄酮、木犀草苷、橙皮素、橘皮素、木犀草素、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、

表6 白术主成分得分、综合得分及排序

Table 6 Principal component score, composite score and ranking of AMR

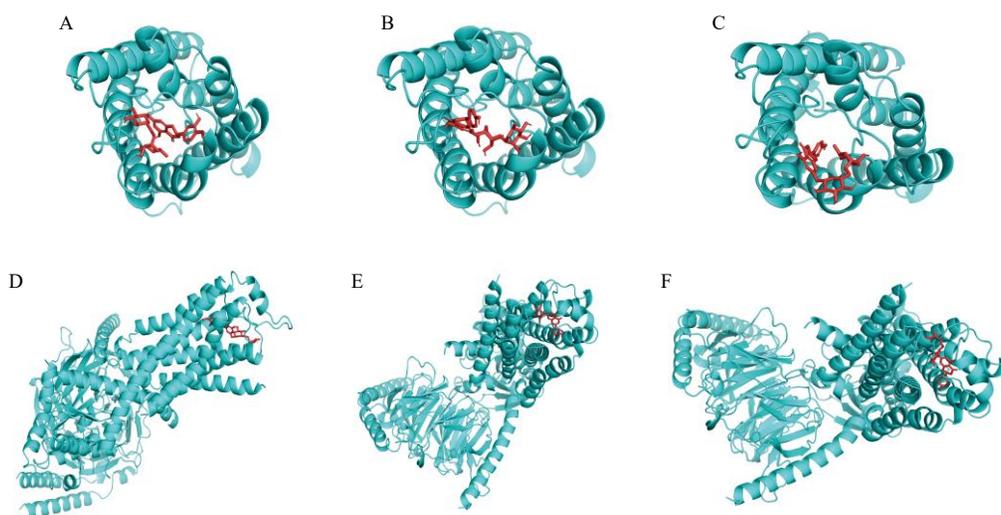
编号	因子得分		综合得分及排序	
	F ₁	F ₂	F	排序
S1	1.908	-1.538	0.370	6
S2	0.557	-0.024	0.533	5
S3	-1.047	-0.434	-1.481	11
S4	0.890	3.396	4.286	1
S5	-2.396	0.032	-2.365	14
S6	-0.333	-1.084	-1.418	9
S7	0.434	1.622	2.056	3
S8	-2.841	0.940	-1.901	13
S9	-0.959	-0.462	-1.421	10
S10	-0.704	-0.989	-1.692	12
S11	1.982	0.756	2.739	2
S12	0.513	-1.191	-0.678	8
S13	0.045	-0.580	-0.535	7
S14	1.951	-0.444	1.507	4

绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、柚皮素)的 SDF 格式文件,使用 Chem3D 14.0 软件对其化学结构进行优化并获得 3D 结构的.mol2 格式文件,然后经 AutoDock Tools 1.5.6 软件处理后保存为 pdbqt 格式文件。通过 PDB (<https://www.rcsb.org>) 数据库查询并下载与肠道蠕动及水液代谢作用密切相关的关键靶点 5-羟色胺 4 受体 (5-hydroxytryptamine 4 receptor, 5-HT4R) 和水通道蛋白 4 受体 (aquaporin 4 receptor, AQP4R) 3D 结构的 pdb 格式文件。利用 PyMOL 2.5 软件删除配体后进行去水、加氢等处理。将处理后的靶点及药物活性分子利用 Auto Dock Tools 1.5.6 软件进行 pdbqt 格式转换。最后,利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接处理。通过分析 18 种主要活性成分与靶点 5-HT4R 和 AQP4R 3D 的结合能来判断其结合情况,并选取最佳结合效果进行展示,详细结果见表 7 和图 6。其中,结合能小于-20.92 kJ/mol,说明该成分与靶点之间具

表7 18种成分分别与5-HT4R、AQP4R的结合能

Table 7 Binding energy of 18 components with 5-HT4R and AQP4R

成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)		成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)		成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)	
	5-HT4R	AQP4R		5-HT4R	AQP4R		5-HT4R	AQP4R
柚皮苷	-30.54	-35.56	橙皮素	-38.07	-31.38	白术内酯II	-33.89	-27.61
芸香柚皮苷	-46.44	-36.40	木犀草素	-39.75	-35.15	白术内酯III	-33.47	-28.03
橙皮苷	-46.44	-37.24	甜橙黄酮	-35.56	-26.78	绿原酸	-38.07	-32.63
新橙皮苷	-38.49	-33.89	异橙黄酮	-35.56	-27.61	新绿原酸	-36.82	-32.63
木犀草苷	-41.84	-35.15	橘皮素	-34.73	-31.80	隐绿原酸	-35.56	-32.63
柚皮素	-38.91	-30.96	白术内酯I	-37.24	-28.45	辛弗林	-28.87	-21.34



A~C 分别为橙皮苷、柚皮苷、芸香柚皮苷与 AQP4R 结合图; D~F 分别为橙皮苷、木犀草苷、芸香柚皮苷与 5-HT4 受体结合图。

A~C are binding diagrams of hesperidin, naringin, naringin to AQP4R; D~F are binding diagrams of hesperidin, luteolide and rutin naringin to 5-HT4R.

图6 最佳结合模型

Fig. 6 Best combination model

有较好的结合活性^[13], 结合能越小, 表明结合构象越稳定。由表 7 可知, 芸香柚皮苷、橙皮苷、木犀草苷与 5-HT4R 的结合能较小, 分别是-46.44、-46.44、-41.84 kJ/mol, 表明其与 5-HT4R 具有较好的结合活性。橙皮苷、芸香柚皮苷和柚皮苷与 AQP4R 的结合能较小, 分别为-37.24、-36.40、-35.56 kJ/mol, 说明橙皮苷、芸香柚皮苷和柚皮苷与 AQP4R 具有较好的结合活性。此外, 由 18 种成分分别与 5-HT4R 和 AQP4R 的结合情况也可以看出, 除柚皮苷外, 其他 17 种成分与 5-HT4R 的结合活性均优于与 AQP4R 的结合活性。表明上述活性成分对 5-HT4R 的调控作用更强。

2.5 枳实-白术药对组方配伍过程中的质量传递情况

2.5.1 PCA 按照“2.1”项下方法分别制备枳术丸、枳术散、枳术汤和枳实制白术供试品溶液各 4 份, 饮片分别选用第 10 批枳实饮片 (Z10) 和第 4 批白术饮片 (S4), 按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 并按照“2.2.3”和“2.2.4”项下色谱和质谱条件进行 18 种主要活性成分的含量测定, 并将峰面积导入 SIMCA 14.1 软件进行 PCA, 结果见图 7。由图 7 可见, 枳实-白术药对不同组方配伍形式下活性成分的含量存在一定差异; 枳术汤、枳实制白术与枳术丸和枳术散之间具有明显差异, 而枳术丸和枳术散之间无明显差异, 这或许与制剂形式具有一定的相关性。

2.5.2 质量传递研究 通过对不同枳实-白术药对组方配伍形式的 4 组样品中 18 种活性成分的含量进行分析, 并根据下列公式计算相应的转移率, 结

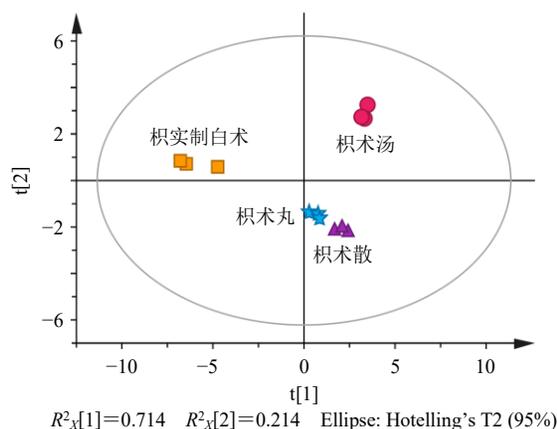


图 7 枳实-白术药对主成分 PCA 图

Fig. 7 PCA diagram of principal components of AFI-AMR drug pair

果见表 8、9。

$$\text{转移率} = \frac{\text{配伍后活性成分含量}}{\text{饮片中指标成分含量}}$$

由表 8 可知, 枳实中生物碱和黄酮类成分在枳术汤中的含量相对较高 ($P < 0.05$), 而在枳实制白术中的含量较低; 内酯类成分在枳实制白术中含量较高, 在枳术汤中含量较低; 酚酸类成分则在枳实制白术中含量较高, 这也表明不同的组方配伍方式和比例对枳实-白术药对的化学成分具有一定的影响。

由表 9 可知, 柚皮苷、橙皮苷和木犀草素在枳术丸中转移率较高, 在 80.28%~93.25%; 柚皮苷、新橙皮苷和木犀草苷在枳术散中转移率较高, 均在 95%以上; 柚皮苷和白术内酯 I、II、III 在枳实制白术中的转移率较高, 在 53.66%~94.65%; 柚皮苷、新橙皮苷和芸香柚皮苷在枳术汤中的转移率较高,

表 8 不同枳实-白术药对组方配伍形式样品中 18 种成分的质量分数 ($n = 4$)

Table 8 Mass fraction of 18 components in samples of different compatibility forms of AFI and AMR ($n = 4$)

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)									
	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	芸香柚皮苷	橙皮素	甜橙黄酮	异橙黄酮	橘皮素	木犀草素	
枳术丸	4.328 5 ^c	0.848 3 ^a	3.326 8 ^b	1.913 0 ^c	0.098 3 ^c	0.062 7 ^b	0.002 7 ^c	0.240 0 ^c	0.566 3 ^b	
枳术散	5.090 0 ^b	0.866 7 ^a	4.1489 ^a	2.648 3 ^b	0.206 0 ^b	0.122 3 ^a	0.019 7 ^a	0.458 7 ^a	0.237 0 ^d	
枳实制白术	3.068 5 ^d	0.289 3 ^c	2.093 8 ^c	0.899 0 ^d	0.022 2 ^d	0.001 3 ^d	0.000 9 ^d	0.043 0 ^d	0.297 0 ^c	
枳术汤	5.608 1 ^a	0.775 2 ^b	4.299 8 ^a	3.046 0 ^a	0.243 4 ^a	0.050 7 ^c	0.018 0 ^b	0.378 0 ^b	0.614 7 ^a	

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)									
	木犀草苷	柚皮素	辛弗林	绿原酸	新绿原酸	隐绿原酸	白术内酯I	白术内酯II	白术内酯III	
枳术丸	0.001 5 ^c	0.6203 ^c	0.694 4 ^c	0.232 7 ^c	0.000 7 ^c	0.001 0 ^d	0.079 7 ^c	0.046 5 ^c	0.199 7 ^c	
枳术散	0.001 8 ^b	0.951 7 ^b	1.190 7 ^b	0.335 0 ^b	0.001 0 ^c	0.001 8 ^c	0.096 0 ^b	0.127 9 ^a	0.397 7 ^b	
枳实制白术	0.000 2 ^d	0.178 7 ^d	0.236 7 ^d	0.404 9 ^a	0.003 4 ^a	0.003 6 ^b	0.141 7 ^a	0.118 3 ^b	0.302 3 ^b	
枳术汤	0.003 3 ^a	1.153 3 ^a	5.058 3 ^a	0.012 7 ^d	0.002 1 ^b	0.004 2 ^a	0.001 2 ^d	0.000 8 ^d	0.299 9 ^a	

a~d 表示相同成分在不同配伍样品间呈现显著性差异 ($P < 0.05$)。

a~d indicate significant difference between samples with different formulations under the same components ($P < 0.05$).

表 9 18 种成分在不同枳实-白术药对组方配伍形式样品中转移率 (n = 4)

Table 9 Transfer rate of 18 components in samples of different compatibility forms of AFI and AMR (n = 4)

样品	转移率/%								
	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	芸香柚皮苷	橙皮素	甜橙黄酮	异橙黄酮	橘皮素	木犀草素
枳术丸	80.90	80.28	77.18	61.47	31.24	20.37	5.80	42.20	93.25
枳术散	95.13	82.02	96.25	85.09	65.44	39.76	42.75	80.66	39.02
枳实制白术	53.66	31.40	45.26	27.66	6.25	1.41	2.67	6.48	122.05
枳术汤	98.08	84.14	92.95	93.72	68.68	53.52	53.47	56.93	252.60

样品	转移率/%								
	木犀草苷	柚皮素	辛弗林	绿原酸	新绿原酸	隐绿原酸	白术内酯I	白术内酯II	白术内酯III
枳术丸	86.55	49.33	22.92	159.24	69.59	114.16	63.23	45.04	67.38
枳术散	99.46	75.67	39.30	150.31	71.89	137.61	55.60	55.85	56.78
枳实制白术	4.18	13.30	11.77	226.54	429.07	400.00	94.65	55.58	59.71
枳术汤	81.40	85.85	251.53	7.10	263.07	463.07	0.80	0.38	59.23

均在 92%以上。实验结果表明，枳术丸、枳术散和枳术汤中黄酮苷类的成分转移率更高；而在枳实制白术中内酯类成分转移率则更高。由此可见，不同的组方配伍方式和比例对枳实-白术药对化学成分的转移率确实具有一定的影响。

此外，通过将质量传递研究的结果与分子对接研究结果相结合还可以看出，芸香柚皮苷、橙皮苷、木犀草苷和柚皮苷与 2 个关键靶点具有更好的结合活性。其中，芸香柚皮苷、橙皮苷和柚皮苷在枳术丸、枳术散、枳术汤和枳实制白术中均具有较高的转移率；而木犀草苷在枳实制白术中的转移率较低，却在其他配伍形式下具有较高的转移率。因此，芸香柚皮苷、橙皮苷、木犀草苷和柚皮苷这 4 个成分可作为关键的质量标志物，并用于探究枳实-白术药对不同组方配伍形式下治疗消化系统疾病的应用规律。

3 讨论

枳实-白术药对通常用于治疗消化系统疾病，具有健脾强胃、消食化积、消痞除满的疗效。但是，有关二者配伍后的药效物质基础研究相对较少。现代研究表明，枳实中富含生物碱类、黄酮类和萜类物质。其中，黄酮类成分具有兴奋或抑制胃肠道平滑肌的作用。如甜橙黄酮可通过抑制铁死亡途径改善溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 小鼠肠道黏膜功能障碍，进而改善胃肠功能^[14]；柚皮苷、新橙皮苷还可升高脾虚型大鼠血清胃泌素和血浆胃动素水平，从而达到促进胃肠运动的效果^[15]。白术中主要含有内酯类、酚酸类以及多糖类等^[16]。其中，内酯类是白术健脾益气的有效成分，能够调节胃肠

道激素水平，促进胃肠道功能正常运转^[17-18]。酚酸类则具有抗炎、抗菌、提高免疫力的广泛的药理作用。因此，本实验选择了辛弗林、橙皮苷、柚皮苷、甜橙黄酮等具有代表性的生物碱和黄酮类成分和白术内酯 I、II、III 等内酯类成分以及绿原酸、新绿原酸、异绿原酸等酚酸类成分作为指标，用于枳实、白术饮片的质量评价以及枳实-白术药对不同组方配伍形式的质量传递研究。

通过对不同批次的枳实、白术饮片中主要活性成分的含量进行测定，结果发现，不同批次的枳实和白术饮片间的活性成分差异较大。其中，浙江产地的白术以及湖南、江西产地的枳实中主要活性成分的含量优于其他产地，这也从侧面证明了传统“道地产地”的科学性。此外，相同批次的枳实中柚皮苷、芸香柚皮苷含量高于柚皮素含量，橙皮苷、新橙皮苷含量高于橙皮素含量；甜橙黄酮、异橙黄酮含量低于橘皮素，木犀草苷含量低于木犀草素。说明枳实饮片中黄酮烷类成分多以苷的形式存在，多甲氧基黄酮类则多以苷元的形式存在。因此，探究枳实饮片中苷与苷元的转化关系对于评价枳实饮片的质量具有重要价值。

事实上，消化系统疾病的发病机制较为复杂，涉及到胃肠动力不足、内脏敏感、水液代谢失衡、肠-脑互动异常、胃及十二指肠相关炎症、肠道菌群失调及焦虑抑郁状态所致心理共病等诸多因素^[19]。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 与消化系统疾病的进行密切相关，二者共同调控胃肠道的正常工作及运转，在消化系统中发挥重要的作用。5-HT 作为一种重要的

脑肠肽,是连接中枢神经系统与胃肠神经系统的关键递质,具有促进胃肠道蠕动,改善胃肠动力的作用。其中,5-HT₄R 主要存在于消化道的肠神经系统、黏膜层的上皮细胞以及杯状细胞,主要参与肠道神经保护、免疫反应和炎症调控^[20-24]。AQP_s 则是存在于活体器官组织内的水分子跨膜蛋白,具有维持机体水分平衡及内环境稳定的作用。其中,AQP₄ 主要在消化系统各器官中表达,对于维持结肠的水吸收平衡至关重要^[25-26]。因此,本实验采用分子对接技术考察了枳实-白术药对中主要活性成分与 5-HT₄R 和 AQP₄R 的结合活性,结果发现,芸香柚皮苷、橙皮苷、木犀草苷和柚皮苷与 5-HT₄R 和 AQP₄R 具有更好的结合活性,表明这些成分在枳实-白术药对发挥消化系统疾病治疗作用中具有重要的价值,可作为其质量控制的标志物。

通过考察在枳术丸、枳术散、枳术汤和枳实制白术中主要活性成分从饮片到配伍过程中的转移情况,结果发现,组方配伍的比例及形式对各类活性成分的转移率具有明显的影响。其中,枳术丸、枳术散和枳术汤中黄酮苷类的成分转移率更高,枳实制白术中内酯类成分转移率则更高,这或与各类成分的溶解性以及制剂方式的影响有关。尤其是芸香柚皮苷、橙皮苷和柚皮苷这些质量标志物在枳术丸、枳术散、枳术汤和枳实制白术中均具有较高的转移率,这也是枳实-白术药对不同配伍规律下仍具有相同治疗作用的基础,而其他活性成分的转移率不同则为不同的治疗作用提供了物质基础。同时,在本实验中 18 种活性成分在组方配伍间的转移率差异较大,如黄酮苷元类成分橙皮素和柚皮素的转移率较低,而黄酮苷类成分的转移率较高;多甲基黄酮类成分的转移率均较低,这可能与小分子成分间的相互影响以及小分子与大分子物质的相互作用有关。因此,深入研究其组方配伍可以进一步解释枳实-白术药对的临床用药规律。

综上,本研究基于质量传递理念来探究了“枳实-白术”药对的组方配伍规律,相关成果可为相关制剂在临床的合理应用提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 滕广飞,刘富林,夏旭婷,等. 枳术丸水煎液及其拆方含药血清对大鼠结肠 Cajal 间质细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19): 120-126.
[2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 257-258.

[3] 陈雯雯,周峰峰,朱垚. 枳术药对临床配伍运用 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(12): 1275-1277.
[4] 李培彩,张声生,吴震宇,等. 枳实总黄酮苷对功能性消化不良模型大鼠内脏敏感性的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(12): 1027-1032.
[5] 赵思宇. 基于化学分类法探讨橘属植物的物质基础及枳实、枳壳不同抗炎作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
[6] Takase H, Yamamoto K, Hirano H, *et al.* Pharmacological profile of gastric mucosal protection by marmin and nobiletin from a traditional herbal medicine, *Aurantii Fructus Immaturus* [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1994, 66(1): 139-147.
[7] 谭小青,丘海芯,高红伟,等. HPLC-MS/MS 法同时测定白头翁汤中 13 种成分及其配伍前后含量变化 [J]. 中成药, 2023, 45(9): 2832-2838.
[8] 湖北省药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范 (2018 年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 32-33.
[9] 付郁,叶雪珂,姚妮,等. 枳术丸对功能性消化不良大鼠的药效作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(1): 56-65.
[10] 张仲景. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 204.
[11] 彭怀仁. 中医方剂大辞典 (第 7 册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 27.
[12] 王芳,于欢,李凤琴,等. 枳实制白术的炮制工艺优选及 HPLC 特征图谱分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 6-13.
[13] 赵韦欣,王晴,王梦齐,等. 基于网络药理学和分子对接探讨鸦胆子治疗结直肠癌的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1850-1859.
[14] 余莉萍,施凉潘. 甜橙黄酮通过抑制铁死亡途径改善溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜功能障碍的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7): 1024-1028.
[15] 胡源祥,陈海芳,宋玉鹏,等. 枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1747-1750.
[16] 顾思浩,孔维崧,张彤,等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
[17] 王文革,次苗苗,张俊红,等. 生白术对慢传输型便秘大鼠 *c-kit* mRNA 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1098-1102.
[18] 李尧. 不同白术饮片对脾虚湿困证大鼠胃肠功能及肠道菌群的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019
[19] 王煜姣,贾庆玲,郭丽坤,等. 枳实治疗功能性消化不良作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床

- 药理, 2022, 33(5): 666-673.
- [20] Gwynne R M, Bornstein J C. Luminal 5-HT₄ receptors-a successful target for prokinetic actions [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(10): e13708.
- [21] Bianco F, Bonora E, Natarajan D, *et al.* Prucalopride exerts neuroprotection in human enteric neurons [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(10): G768-G775.
- [22] Spohn S N, Bianco F, Scott R B, *et al.* Protective actions of epithelial 5-hydroxytryptamine 4 receptors in normal and inflamed colon [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 933-944.
- [23] 王丽, 苏华, 何飞, 等. 滇白珠对腹泻大鼠结肠组织水通道蛋白4及炎症因子表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(15): 3769-3773.
- [24] Stakenborg N, Labeeuw E, Gomez-Pinilla P J, *et al.* Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus *via* cholinergic enteric neurons [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1406-1416.
- [25] Wu M N, Li Y R, Gu Y F. Hesperidin improves colonic motility in loeramide-induced constipation rat model via 5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 692-705.
- [26] 王晓玲, 王俊平. 腹泻大鼠结肠水通道蛋白4表达与分布的研究 [J]. *山西医药杂志*, 2007, 36(12): 1079-1081.
- [责任编辑 郑礼胜]