

基于 MALDI-TOF-MSI 技术筛选胃肠安丸治疗腹泻型肠易激综合征潜在质量标志物

徐宏岩, 张仲谋, 李霞*, 高文远*

天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

摘要:目的 基于胃肠安丸 *ig* 给药后结肠组织的基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱成像 (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry imaging, MALDI-TOF-MSI) 技术检测结果、网络药理学预测及质量标志物 (quality marker, Q-Marker) “五原则”, 筛选胃肠安丸治疗腹泻型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D) 的潜在 Q-Marker, 并建立胃肠安丸中潜在 Q-Marker 的多成分定量方法。方法 将 SD 大鼠按照 25.12 mg/kg 的剂量进行 *ig* 给药, *ig* 后 3、6、8、12、24 h 取结肠组织, 基于 MALDI-TOF-MSI 技术识别胃肠安丸关键活性成分以及其在结肠组织中的代谢转化产物; 依据胃肠安丸体内暴露成分的预测靶点与 IBS-D 的疾病靶点取交集构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络筛选出核心潜在作用靶点, 根据核心潜在作用靶点筛选出胃肠安丸治疗 IBS-D 的核心活性成分, 再结合 Q-Marker “五原则” 筛选出胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker, 最后针对潜在 Q-Marker 建立多成分定量方法。结果 依据 MALDI-TOF-MSI 检测结果共得到胃肠安丸 22 个体内暴露成分, 将这 22 个成分的预测靶点与 IBS-D 的疾病靶点取交集得到 70 个交集靶点, 基于度值排名前 10 的核心潜在作用靶点与 Q-Marker “五原则” 筛选出柚皮苷、新橙皮苷、大黄酚、大黄素、和厚朴酚与厚朴酚为胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker, 使用分子对接对其结果进行验证, 建立了这 6 个潜在 Q-Marker 的多成分定量方法。结论 确定了胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker, 为中药复方体内暴露成分鉴定、Q-Marker 筛选及其质量控制研究提供参考。

关键词: 胃肠安丸; 质量标志物; MALDI-TOF-MSI; 柚皮苷; 新橙皮苷; 大黄酚; 大黄素; 厚朴酚; 和厚朴酚

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)20-8089-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.013

Screening potential quality markers of Weichang'an Pills for treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea based on MALDI-TOF-MSI technology

XU Hongyan, ZHANG Zhongmou, LI Xia, GAO Wenyuan

Key Laboratory of Pharmacology School of Pharmaceutical Science and Technology Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Objective To screen potential quality markers (Q-Marker) of Weichang'an Pills (WP, 胃肠安丸) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) based on matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry imaging (MALDI-TOF-MSI) detection of colon tissues after intragastric administration of WP, network pharmacology prediction, and the “Five Principles” of Q-Marker, and to establish a multi-component quantitative method for the potential markers in WP. **Methods** SD rats were intragastrically administered WP at a dose of 25.12 mg/kg. Colon tissues were collected at 3, 6, 8, 12, 24 h after administration. Key active constituents of WP and their metabolic transformation products in colon tissues were identified using MALDI-TOF-MSI. The intersection of the predicted targets of *in vivo* exposed WP constituents and IBS-D-related disease targets was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network and screen core targets. Core active constituents of WP for the treatment of IBS-D were then identified based on these core targets. Potential Q-Marker of WP for IBS-D treatment were further screened by integrating the “Five Principles” of Q-Marker, and a multi-component quantitative method was established for the selected potential Q-Marker. **Results** A total of 22 *in vivo* exposed constituents of WP were obtained based on MALDI-TOF-MSI detection. The predicted targets of these 22 constituents were intersected with IBS-D-related disease targets, yielding 70 overlapping targets. Based on the top

收稿日期: 2026-07-18

作者简介: 徐宏岩, 硕士, 研究方向为中药药效物质及质量控制。E-mail: 18339739019@163.com

*通信作者: 高文远, 教授, 主要从事中药资源的现代研究与产业化应用。E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

李霞, 教授, 主要从事中药质量控制与产品开发。E-mail: lixia2008@tju.edu.cn

10 core targets ranked by Degree value and the “Five Principles” of Q-Marker, naringin, neohesperidin, chrysophanol, emodin, honokiol, and magnolol were screened as potential Q-Marker of WP for the treatment of IBS-D. The screening results were verified by molecular docking, and a multi-component quantitative method was finally established for these six potential Q-Marker. **Conclusion** Potential Q-Marker of WP for the treatment of IBS-D were identified. This strategy provides a reference for the identification of *in vivo* exposed constituents, Q-Marker screening, and quality control research of traditional Chinese medicine compound preparations.

Key words: Weichang'an Pills; quality markers; MALDI-TOF-MSI; naringin; neohesperidin; chrysophanol; emodin; magnolol; honokiol

胃肠安丸源自清宫沿用方剂“小儿止泻方”，由君药木香、沉香、檀香，臣药枳壳、厚朴、大黄、巴豆霜、佐药川芎以及使药大枣、人工麝香 10 味药材组成，具有芳香化浊、理气止痛、健胃导滞之功，适用于湿浊中阻、食滞不化所致腹泻、食欲不振、恶心呕吐、腹胀腹痛等症，临床亦用于消化不良、肠炎、痢疾等见上述证候者^[1-2]。现代研究表明，胃肠安丸可提高胃动力、改善小肠消化酶活性、调控胃肠激素、降低内脏敏感性并减轻肠毒性等^[3-8]，其临床研究主要集中于消化系统疾病^[9]。2012—2023 年 50 项随机对照试验显示，其研究热点包括功能性消化不良、肠易激综合征、抗生素相关性腹泻、轮状病毒性肠炎、溃疡性结肠炎及小儿肠系膜淋巴结炎等，且儿童用药研究超过半数，提示其在儿科消化疾病中具有较广泛应用前景^[10]。然而，胃肠安丸复方成分复杂、作用靶点多样，涉及挥发油类、内酯类、黄酮类、苷类、酚酸类、萜醌类、木脂素、三萜皂苷等多类成分^[8,11-13]，现行质量控制多依赖单一或少数指标成分，难以全面反映其物质基础及药效关联，限制了产品质量一致性评价与现代化发展。

质量标志物（quality marker, Q-Marker）由刘昌孝院士提出，是存在于中药材、中药饮片、煎剂、提取物及中成药制剂中，与功能属性密切相关、可反映安全性和有效性的标示性化学物质^[14-15]。其筛选围绕质量传递与溯源、成分有效性、成分特有性、复方配伍和成分可测性“五原则”展开，已用于多种经典名方标准化研究，推动中药质量评价由单一指标向整体、系统评价转变^[16-19]。基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱成像（matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry imaging, MALDI-TOF-MSI）技术可在无需复杂提取、纯化或标记的情况下，原位获取样品中药物、代谢物及脂质等分子的组成与空间分布信息，具有高通量、高灵敏度和空间可视化优势^[20-21]，可从体内暴露特征角度为入组织成分确认、药效物质基础追踪及 Q-Marker 筛选提供依据。分子对接则可模拟配体与靶蛋白活性位点的结合过程，评价相互作

用稳定性，因周期短、效率高，已广泛用于中药活性成分发现及 Q-Marker 筛选^[22-24]。

基于此，本研究采用 MALDI-TOF-MSI 技术确定胃肠安丸体内暴露成分，结合网络药理学分析其治疗腹泻型肠易激综合征（irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D）的潜在作用靶点和机制，并依据 Q-Marker “五原则”筛选潜在 Q-Marker，再通过分子对接进行验证，为胃肠安丸质量控制指标确立及质量评价体系完善提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器与设备

CM1950 型低温恒温切片机购自德国徕卡生物系统（努斯洛赫）有限公司；Ultrafle Xtreme 型自动基质喷雾器、Ultrafle Xtreme 型 MALDI-TOF-MSI 检测仪，购自德国 Bruker Daltonics 公司；安捷伦 1290 UHPLC 系统与安捷伦 6520 Q-TOF-MS，美国安捷伦科技公司，分离色谱柱为 Acquity UHPLC BEH C₁₈ 柱（100 mm×2.1 mm, 1.7 μm）；LC-2030C 型高效液相色谱仪购自日本 Shimadzu 公司，分离色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱（250 mm×4.6 mm, 5 μm）。

1.2 材料与试剂

胃肠安丸样品共 15 批（S1~S15），批号分别为 1531846、1531717、1531716、1531711、1531710、1531707、1531706、1531701、1531700、1531698、1031696、1031697、1031694、1031693、1031692，来源于天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂；对照品大黄素（批号 MUST-26031302，质量分数 98.49%）、大黄酚（批号 MUST-26012402，质量分数 98.26%）、厚朴酚（批号 MUST-25071101，质量分数 99.82%）、和厚朴酚（批号 MUST-26022602，质量分数 99.11%）、柚皮苷（批号 MUST-25051902，质量分数 99.07%）、新橙皮苷（批号 MUST-25100812，质量分数 99.60%）购自成都曼思特生物科技有限公司；甲醇、乙腈、甲酸等为色谱级/质谱级；水为超纯水。

1.3 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠（250±10）g，由斯贝福

(北京) 生物技术有限公司提供, 许可证号 SCXK(京) 2024-0001, 正常进食和饮水, 维持 12 h 光/暗循环, 适用性饲养 3 d。所有动物实验程序均在新华科(天津)生物技术有限公司批准(批准号 ZXHK-DWLL-2025-0012)后进行, 整个实验过程符合实验动物管理规定, 许可证号 SYXK(津) 2025-0003。

2 方法与结果

2.1 基于 MALDI-TOF-MSI 技术的动物给药与样品采集

2.1.1 大鼠给药方法及剂量 按照每日 12 丸, 60 kg 的人使用: 每日剂量为 $80 \text{ mg} \times 3/60 \text{ kg} = 4 \text{ mg/kg}$, 大鼠/人的倍数换算关系为 6.28^[25]。则大鼠的人用临床等效剂量为 $4 \text{ mg/kg} \times 6.28 = 25.12 \text{ mg/kg}$ 。将胃肠安丸研磨溶于水, 按照 0.1 mL/kg 的给药体积对大鼠进行 ig 给药。

2.1.2 大鼠组织样本收集与储存 实验前禁食 12 h, 并将大鼠分为对照组与胃肠安丸组, 每组 18 只。胃肠安丸组 ig 胃肠安丸溶液 (S1)。大鼠经 ig 后 3、6、8、12、24 h 取结肠组织, 不灌注, 用去离子水快速漂洗, 去除组织中的残留血液, 迅速存储于 -80°C 低温环境中。

2.1.3 组织切片 组织用莱卡 CM1950 低温恒温切片机在 -20°C 下切 10 μm 厚的切片。将 ITO 导电玻片、毛刷、刀片和组织先放到冷冻切片机内, 使其预冷达到冷冻温度。用 OCT 包埋剂将组织固定在冷冻样品托上。刀头预冷后, 切片厚度控制在 1 个细胞大小的范围 (10 μm), 利用手指或者虎口的温度加热载玻片背面, 将切片固定在载玻片导电侧。切片完成后, 在真空干燥条件下处理约 10 min, 除去切片中的水分。同样的组织至少切 3 片。将载玻片用锡纸包裹, 放入自封袋中, -80°C 保存。

2.1.4 质谱基质的选择 不同种类的基质和溶剂的选择对分析对象的离子化有决定性的影响, 因为不同的基质都有相对应的适合检测的化合物分子。2,5-二羟基苯甲酸 (2,5-dihydroxybenzoic acid, DHB) 的 60%~70% 乙醇溶液适用于脂质化合物分子的分析研究, 主要用于磷脂和药物的分析。本实验中采用的是 DHB 基质。

2.1.5 基质覆盖方法的选择 基质的选择和覆盖过程是得到高质量和重现性好的质谱图的关键。基质覆盖方法主要有 2 类: 点样法和喷雾法。最简单点样法是用手工操作的方法将基质溶液直接点于样品表面, 其缺陷在于会得到相对比较大的样品点

(直径 1~2 mm) 和方法重现性较差。目前, 广泛应用的是自动化的超声点样法 (acoustic-assisted deposition) 和打印点样法 (inkjet printing)。这 2 种点样方法都可以让每个基质样品点排列紧密而且相互分散, 并且样品点的直径比较小 (80~200 μm)。而喷雾法则是将基质溶液均匀地喷在组织切片的表面, 这样得到基质样品点与基质的本身形成的晶体大小相关, 一般直径为 1~20 μm 。图像分辨率更多地取决于所采用的激光在样品表面上产生的光斑大小, 故喷雾法能产生比点样法更高质量的图像。本实验采用喷雾法进行基质喷涂。

2.1.6 基质沉积 对组织切片进行 MALDI-MSI 分析。组织在 MALDI-MSI 分析前进行 30 min 真空干燥, 用自动基质喷雾器在组织切片上喷涂 ITO 涂层玻璃玻片。仪器参数如下: 循环 25 次, 喷雾强度 20%, 喷雾时间 2 s, 孵育 30 s, 干燥时间 60 s, 确保基质均匀地沉积在组织切片上。

2.1.7 质谱分析 质谱分析前, 在 ITO 上的组织切片喷涂基质并干燥后, 通过离子束或激光照射, 使组织切片表面的分子解吸并离子化。由于 MALDI 质谱成像技术所采集的信号是由激光轰击基质后激发样品分子后产生的, 而当基质晶体的尺寸比较小时, 质谱的成像分辨率取决于激光光束的尺寸大小。通常激光产生的光斑直径为 100~150 μm 。

通过 MALDI-TOF/TOF-MS 进行分析样品时, 激光的重复频率为 2.000 kHz, 扫描模式为正离子反射模式。脉冲离子引出时间为 80 ns, 加速电压为 20.00 kV, 引出电压为 17.90 kV, 透镜电压为 5.85 kV, 反射器电压为 21.15 kV。将激光光斑尺寸设置为中等焦距 (激光光斑直径为 50 μm), 并在每次实验开始前优化激光功率, 并将其固定在整个实验中。质谱数据采集质量范围为 m/z 100~1 200。数据采集之前均使用外部标准溶液红磷进行质量校准。MSI 分析时, 成像空间分辨率设置为 50 μm 。每个光谱采用 200 次激光射击, 在成像软件中对感兴趣的区域使用光学图像和质谱成像数据图像手动定义。用总离子电流 (total ion chromatogram, TIC) 归一化处理 MALDI 质谱, 将各成像数据的信号强度表示为归一化强度。

精确相对分子质量和 MS/MS 碎片峰的测定, 由配备有 MALDI 源的 Solarix 9.4 TFTICRMS 分析得到。FTICR-MS 的参数如下: 飞行时间为 80 ns, 毛细管出口电压为 200.0 V, 导流板电压为 180.0 V,

电压通道为 1:120.0 V, 脱脂器电压为 1:25.0 V, 碰撞电压为-2.0 V, DC 提取偏压电压为 0.7 V, RF 频率为 1.4 MHz, 全分辨率为 4×10^6 。通过比较 MS 或 MS/MS 与标准化合物的谱质荷比来鉴定化合物。

2.1.8 离子峰质谱图 对原始数据进行包括基线校正、去噪以及峰对齐等处理后, 获得了胃肠安丸给药后 3~24 h 的大鼠结肠组织中高分辨率的质谱图(图 1), 确保了对胃肠安丸的复杂混合物中不同组分的有效区分。

2.1.9 结肠胃肠安丸活性化合物分布 基于 MALDI-TOF-MSI 技术, 系统地采集了质谱图并绘制了结肠

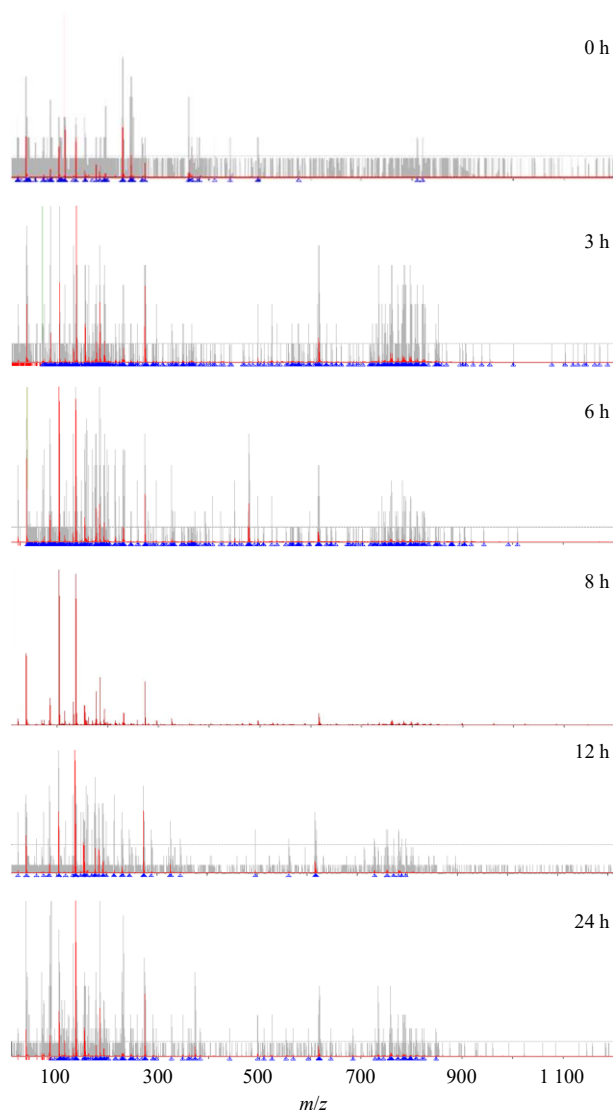


图 1 MALDI-TOF 分析胃肠安丸给药后不同时间点大鼠结肠组织化合物的离子峰质谱图

Fig. 1 Ion peak mass spectra of compounds in rat colon tissue at different time points after Weichang'an Pills (WP) administration analyzed by MALDI-TOF-MS under positive ion reflex mode

组织的化合物空间分布总览图, 以及全面分析胃肠安丸活性成分及其代谢产物在给药后不同时间点(3、6、8、12、24 h)的分子动态变化特征。通过质谱图的全扫描与特定目标离子峰的比对分析, 成功识别出了胃肠安丸关键活性成分以及其在结肠组织中的代谢转化产物, 图 2~4 依次对应胃肠安丸中君药、臣药和佐药的成分, 分别展示其代表性活

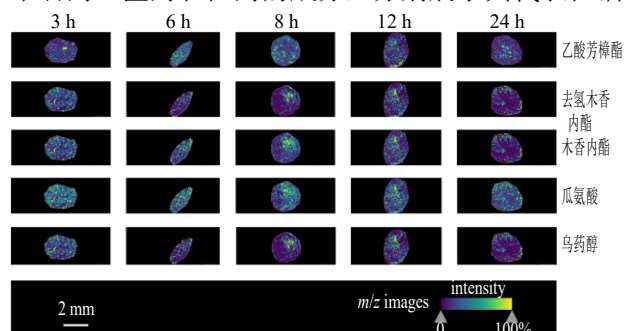


图 2 胃肠安丸君药来源活性成分及其代谢产物在大鼠结肠组织中的 MALDI-TOF-MSI 成像图

Fig. 2 MALDI-TOF-MSI images of active constituents and their metabolites derived from the monarch drugs of WP in

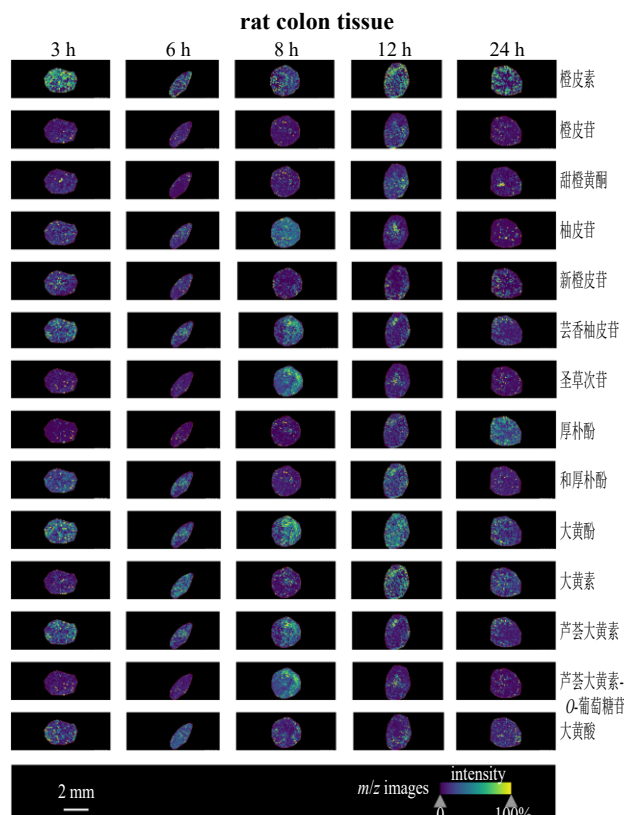


图 3 胃肠安丸臣药来源活性成分及其代谢产物在大鼠结肠组织中的 MALDI-TOF-MSI 成像图

Fig. 3 MALDI-TOF-MSI images of active constituents and their metabolites derived from the minister drugs of WP in rat colon tissue

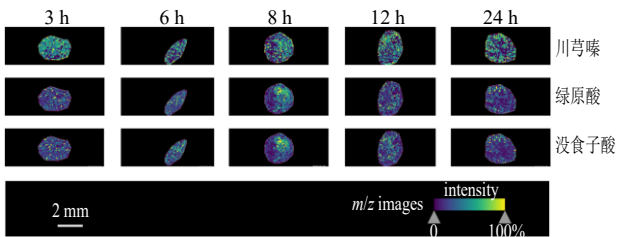


图 4 胃肠安丸佐药来源活性成分及其代谢产物在大鼠结肠组织中的 MALDI-TOF-MSI 成像图

Fig. 4 MALDI-TOF-MSI images of active constituents and their metabolites derived from the assistant drugs of WP in rat colon tissue

表 1 整合 MALDI-TOF-MSI 所得的胃肠安丸体内暴露成分

Table 1 Integrating MALDI-TOF-MSI to obtain *in vivo* exposed components of WP

编号	来源	成分	分子式	编号	来源	成分	分子式	编号	来源	成分	分子式
MX01	木香	乙酸芳樟酯	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	DH04	大黄	芦荟大黄素- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	ZQ04	枳壳	芸香柚皮苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄
MX02	木香	去氢木香烃内酯	C ₁₅ H ₁₈ O ₂					ZQ05	枳壳	圣草次苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅
MX03	木香	木香烃内酯	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	DH05	大黄	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	ZQ06	枳壳	橙皮素	C ₁₆ H ₁₄ O ₆
CX01	沉香	瓜氨酸	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	HP01	厚朴	厚朴酚	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	ZQ07	枳壳	橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅
CX02	沉香	乌药醇	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	HP02	厚朴	和厚朴酚	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	CHX01	川芎	川芎嗪	C ₈ H ₁₂ N ₂
DH01	大黄	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	ZQ01	枳壳	柚皮苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	CHX02	川芎	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
DH02	大黄/木香	大黄酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	ZQ02	枳壳	新橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	CHX03	大黄/川芎	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅
DH03	大黄	芦荟大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	ZQ03	枳壳	甜橙黄酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₇				

predominant irritable bowel syndrome”, 搜索与 IBS-D 相关疾病靶点, 剔除重复基因, 得到 1 591 个疾病靶点。利用 Venny 在线工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 绘制韦恩图, 获取交集靶点 70 个, 即为胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在作用靶点, 结果见图 5。

2.2.2 药物-成分-靶点网络的构建 将胃肠安丸治疗 IBS-D 的 22 种活性成分和 70 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 构建“药物-成分-靶点”网络, 并通过 Network Analyzer 插件分析节点连接度

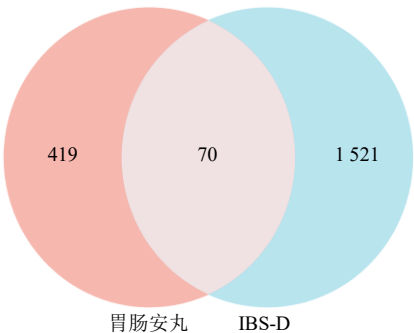


图 5 “药物-疾病”交集靶点 Venny 图

Fig. 5 Venny diagram of “drug-disease” intersection targets

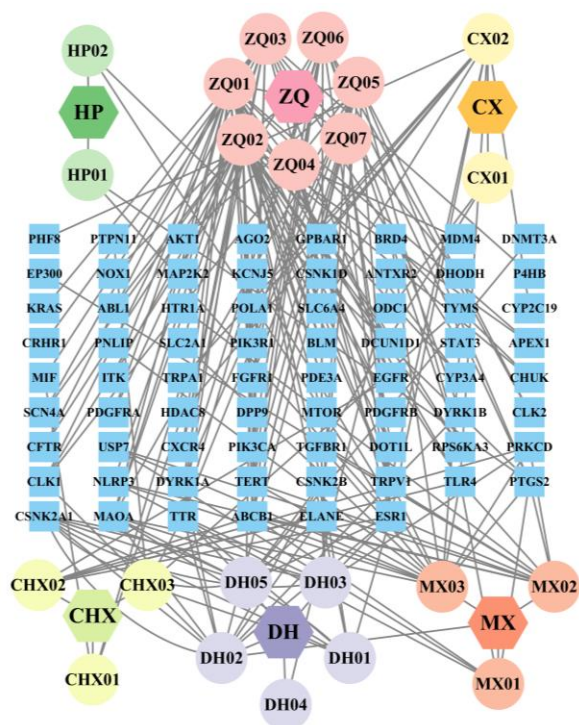
性成分及相关代谢产物在给药后不同时间点结肠组织中的分布情况与动态变化趋势, 结果见表 1。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在作用靶点分析 以体内暴露成分为研究对象, 通过 PubChem 数据库查询这些化学成分的 SMILES 号, 通过 Swiss Target Prediction 预测各成分作用靶点, 以预测概率>0.1 为条件对靶点进行筛选, 获得 22 个化合物对应蛋白靶点名称, 剔除重复靶点, 获得 489 个成分靶点。在 Genecard (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://omim.org>) 数据库中输入关键词 “diarrhea-

(degree), 预测胃肠安丸治疗 IBS-D 的核心潜在作用靶点, 结果见图 6。

2.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建 将“药物-疾病”交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 物种选择 “Homo sapiens”, 隐藏网络中未连接的节点, 获取交集靶点 PPI 网络图, 利用 Cytoscape 3.10.0 软件, 通过 Network Analyser 工具对网络进行分析, 根据节点度值筛选关键核心靶点, 构建关键靶点 PPI 网络图, 得到 68 个节点, 371 条边, 结果见图 7。节点的大小代表度值的大小, 同时, 度值越大, 颜色越深, 此靶点与其他靶点之间的联系越大, 对疾病的影响也越大。在该网络中, 度值排在前 10 位的靶点依次为 AKT 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、E1A 结合蛋白 p300 (E1A binding



MX-木香; CX-沉香; DH-大黄; HP-厚朴; ZQ-枳壳; CHX-川芎。
MX-Aucklandiae Radix; CX-Aquilariae Lignum Resinatum; DH-Rhei
Radix et Rhizoma; HP-Magnoliae Officinalis Cortex; ZQ-Aurantii
Fructus; CHX-Chuanxiong Rhizoma.

图 6 胃肠安丸治疗 IBS-D “中药-活性成分-靶点”网络
Fig. 6 “Traditional Chinese medicine-active ingredient-
target” network of WP treatment for IBS-D

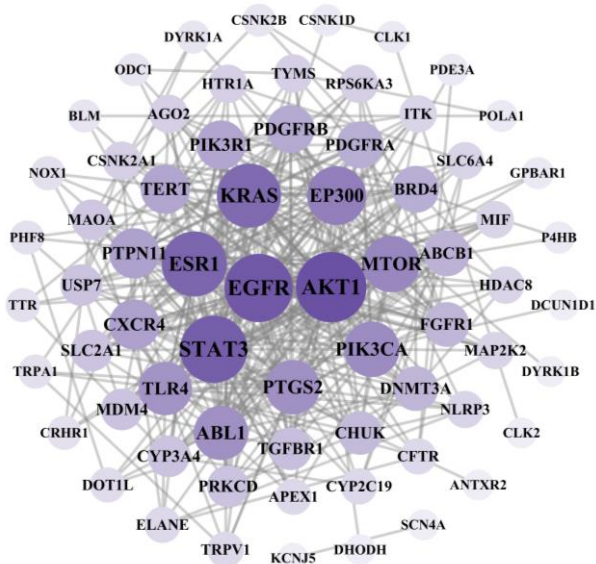


图 7 胃肠安丸治疗 IBS-D 潜在治疗靶点的 PPI 网络
Fig. 7 PPI network of potential therapeutic targets for WP
treatment for IBS-D

protein p300, EP300)、雷帕霉素机制靶蛋白激酶
(mechanistic target of rapamycin kinase, MTOR)、磷

脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α
(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic
subunit alpha, PIK3CA)、前列腺素内过氧化物合酶
2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、
非受体酪氨酸激酶 (ABL proto-oncogene 1, non-
receptor tyrosine kinase, ABL1), 靶点与成分的对
应情况如表 2 所示。在这 22 个成分中拥有这 10 个
靶点的成分分别为甜橙黄酮、乌药醇、乙酸芳樟
酯、厚朴酚、去氢木香内酯、和厚朴酚、圣草次
苷、大黄素、大黄酚、大黄酸、新橙皮苷、木香
内酯、柚皮苷、橙皮素、绿原酸、芦荟大黄素。
而依据质量传递与溯源、成分有效性、成分特有
性、复方配伍和成分可测性的 Q-Marker “五原
则”, 本实验筛选出柚皮苷、新橙皮苷、大黄素、
大黄酚、厚朴酚与厚朴酚作为胃肠安丸治疗 IBS-
D 的潜在 Q-Marker。

表 2 度值排名前 10 的靶点所对应的成分关系

Table 2 Component relationships for the top ten targets
ranked by degree values

靶点	度值	对应成分
AKT1	38	圣草次苷
EGFR	36	绿原酸
STAT3	35	木香内酯、甜橙黄酮
ESR1	33	乌药醇、厚朴酚、去氢木香内酯、和厚朴 酚、圣草次苷、大黄素、大黄酚、大 黄酸、橙皮素、绿原酸、芦荟大黄素
KRAS	32	甜橙黄酮
EP300	27	去氢木香内酯
MTOR	25	柚皮苷、橙皮素
PIK3CA	24	圣草次苷、甜橙黄酮、橙皮素
PTGS2	23	乙酸芳樟酯、厚朴酚、去氢木香内酯、和 厚朴酚、圣草次苷、木香内酯、橙皮素
ABL1	23	新橙皮苷

2.2.4 基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因
与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and
genomes, KEGG) 通路富集分析 将获得的 “药
物-疾病” 交集靶点导入 David 数据库 ([https://david.
ncifcrf.gov/](https://david.ncifcrf.gov/)), 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 以 $P < 0.01$
作为筛选条件, 按 P 值排序后选取 GO 富集分
析的前 10 条目和 KEGG 富集分析的前 20 条目进
行可视化, 结果见图 8、9。

GO 富集结果显示, 胃肠安丸治疗 IBS-D 的生
物学过程 (biological process, BP) 主要富集于信号
转导、蛋白磷酸化、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B

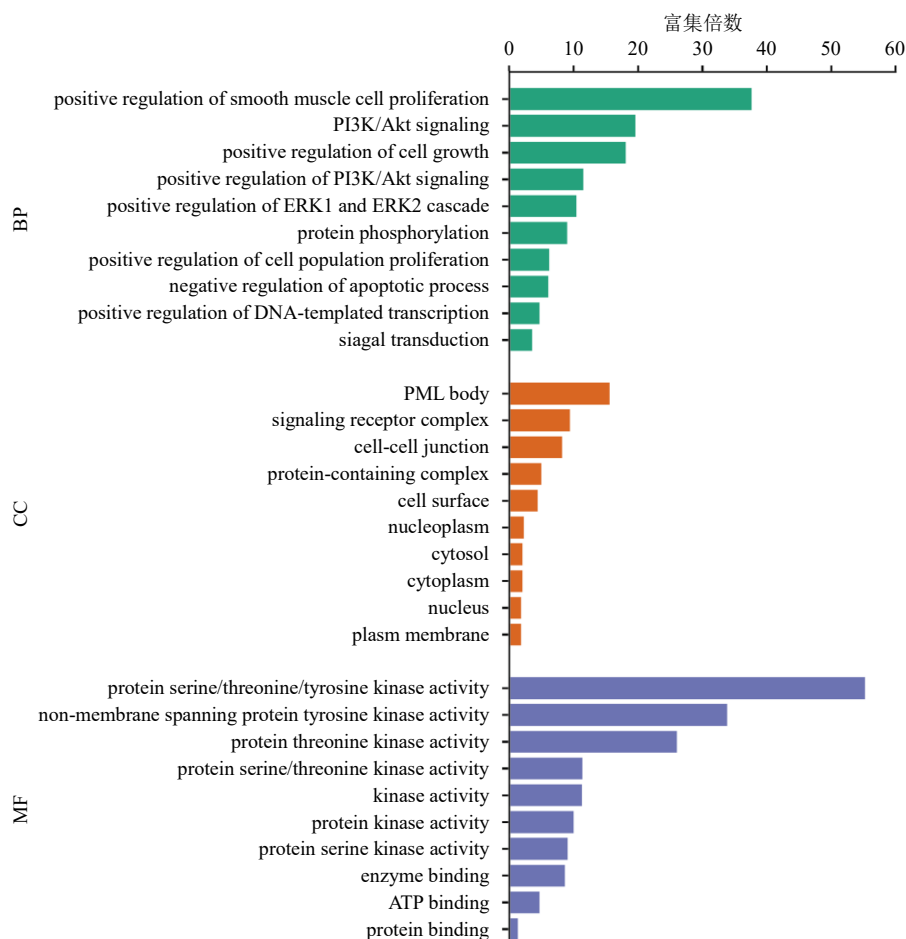


图 8 胃肠安丸治疗 IBS-D 的 GO 富集分析

Fig. 8 GO enrichment analysis of WP treatment for IBS-D

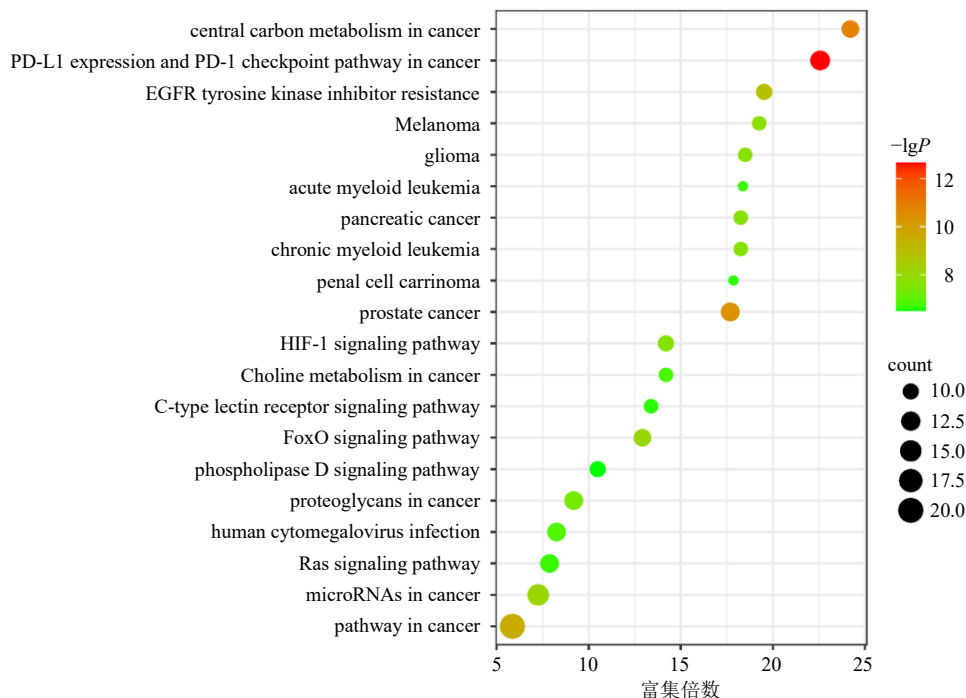


图 9 胃肠安丸治疗 IBS-D 的 KEGG 富集分析

Fig. 9 KEGG enrichment analysis of WP treatment for IBS-D

信号通路 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway, PI3K/Akt) 信号通路调控、细胞增殖及炎症反应相关生物过程; 细胞组分 (cellular component, CC) 主要定位于膜微区、受体复合物、细胞膜及细胞质等区域; 分子功能 (molecular function, MF) 则以蛋白激酶活性、磷酸转移酶活性、ATP 结合、蛋白结合等为主。说明胃肠安丸可能通过调节多种激酶及膜受体相关靶点, 参与细胞信号传递、免疫炎症调控和肠黏膜功能维持。

KEGG 富集分析显示, 胃肠安丸与 IBS-D 交集靶点显著富集于缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)、叉头框蛋白 O (forkhead Box O, FoxO)、大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma, Ras)、C 型凝集素受体、磷脂酶 D 等信号通路, 同时也涉及多种肿瘤相关通路。这里的肿瘤通路并不代表胃肠安丸治疗 IBS-D 与肿瘤直接相关, 而是提示这些通路中存在大量共享的关键调控因子, 如炎症、氧化应激、细胞凋亡、屏障修复和免疫应答相关靶点。综合来看, 胃肠安丸治疗 IBS-D 可能具有多成分、多靶点、多通路协同作用特征, 其机制可能与抑制肠道炎症反应、调节 PI3K/Akt 等核心信号通路、改善肠黏膜

屏障及维持肠道稳态有关。

2.2.5 分子对接 利用 PubChem 数据库下载 6 个潜在 Q-Marker 在前 10 个关键潜在作用靶点中所对应的靶点的二维结构; 从 PDB 数据库中获得核心靶点蛋白结构 PDB 格式文件 (ESR1、ABL1 与 MTOR 的 PDB ID 依次为 2BJ4、1AB2 和 1AUE), 利用 PYMOL 软件进行蛋白结构预处理。使用 AutoDock 1.5.7 软件对靶点蛋白和关键活性成分进行处理后进行分子对接, 根据受体蛋白活性口袋位置设置对接盒子, 并适当扩大搜索范围以覆盖主要结合腔及邻近区域。各靶点-成分组合的 grid box 大小均设为 (4.0 nm×4.0 nm×4.0 nm, 1 Å=0.1 nm), 以保证配体具有充分构象搜索空间计算结合能, 结合能越小代表其对接结果越好。大黄酚、大黄素、厚朴酚与和厚朴酚和 ESR1 蛋白对接的结合能依次为-8.7、-8.8、-7.5、-8.2 kcal/mol (1 kcal=4.182 kJ), 新橙皮苷与 ABL1 的结合能为-8.3 kcal/mol, 柚皮苷与 MTOR 的结合能为-7.8 kcal/mol, 最后用 PYMOL 软件进行可视化分析, 结果见图 10。

2.3 Q-Marker 含量测定研究

2.3.1 色谱条件 岛津 LC-2030C 型高效液相色谱

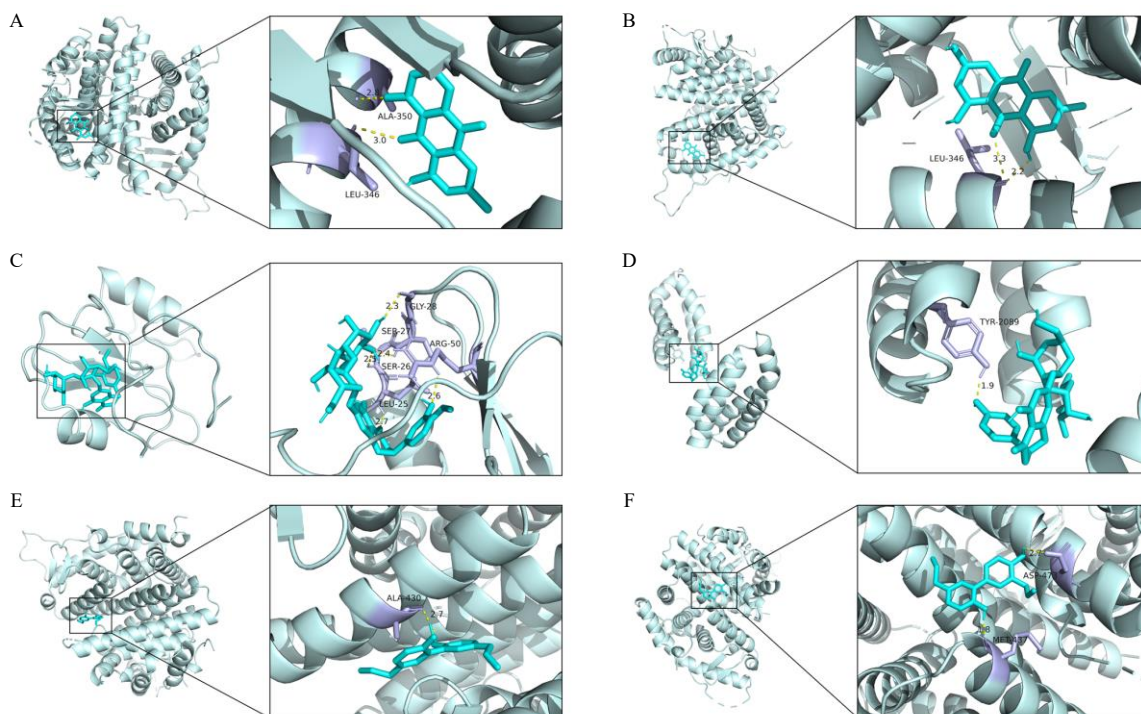


图 10 大黄酚 (A)、大黄素 (B) 与 ESR1, 新橙皮苷 (C) 与 ABL1, 柚皮苷 (D) 与 MTOR, 厚朴酚 (E)、和厚朴酚 (F) 与 ESR1 的分子对接可视化图

Fig. 10 Molecular docking visualization of chrysophanol (A) and emodin (B) with ESR1, neohesperidin (C) with ABL1, naringin (D) with MTOR, and magnolol (E), honokiol (F) with ESR1

仪; Kromasil C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~30 min, 5% 乙腈; 30~40 min, 5%~40% 乙腈; 40~60 min, 40% 乙腈; 60~70 min, 40%~58% 乙腈; 70~80 min, 58% 乙腈; 80~100 min, 58%~80% 乙腈; 100~110 min, 80%~95% 乙腈; 柱温 40 ℃; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 254 nm。

2.3.2 对照品溶液的制备 分别精密称取大黄素、大黄酚、厚朴酚、和厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷对照品适量, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 分别制得质量浓度均为 1.00 mg/mL 的单一对照品储备液。分别精密量取上述单一对照品储备液 0.045、0.180、1.500、1.800、2.100、2.280 mL, 置于同一 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得混合对照品溶液。混合对照品溶液中大黄素、大黄酚、厚朴酚、和厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷的质量浓度依次为 4.5、18.0、150.0、180.0、210.0、228.0 μg/mL。

2.3.3 供试品溶液的制备 取各批次样品, 粉碎成细粉, 称取 1.0 g, 精密称定, 置于锥形瓶中, 精密加甲醇 50 mL, 称定质量, 超声 60 min, 放冷, 加甲醇补足质量, 滤过, 取续滤液作为胃肠安丸甲醇提取液供试品溶液。测定前, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过。

2.3.4 专属性试验 精密吸取按照“2.3.3”项下方法所制备的 S1 供试品溶液、“2.3.2”项下混合对照品溶液及甲醇对照溶液 (作为空白对照) 各 10 μL, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定, 结果表明, 各目标组分色谱峰分离度良好, 且溶剂对色谱峰无影响, 典型色谱图见图 11。

2.3.5 线性关系考察 将按“2.3.2”项下方法制备

的混合对照品溶液, 作为 150% 浓度的混合对照品母液, 将其分别稀释成 150%、125%、100%、75%、50% 浓度的混合对照品溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件依次进样测定。以对照品溶液的质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 按照最小二乘法求其线性回归方程, 结果分别为柚皮苷 $Y=3\,331.7X+27\,705.0$, $R^2=0.997\,9$, 线性范围 70.00~210.00 μg/mL; 新橙皮苷 $Y=3\,321.8X+28\,955.0$, $R^2=0.998\,9$, 线性范围 76.00~228.00 μg/mL; 大黄素 $Y=33\,913.0X+48.4$, $R^2=0.995\,9$, 线性范围 1.50~4.50 μg/mL; 大黄酚 $Y=38\,151.0X-45\,676.0$, $R^2=0.993\,6$, 线性范围 6.00~18.00 μg/mL; 厚朴酚 $Y=11\,544.0X+2\,388.4$, $R^2=0.999\,5$, 线性范围 50.00~150.00 μg/mL; 和厚朴酚 $Y=21\,726.0X-120\,015.0$, $R^2=0.994\,2$, 线性范围 60.00~180.00 μg/mL。

2.3.6 精密度试验 精密吸取“2.3.2”项下混合对照品溶液 10 μL, 按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 平行 6 次。结果显示, 柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄素、大黄酚峰面积的 RSD 分别为 0.84%、0.81%、0.86%、0.91%、0.76%、1.00%。

2.3.7 稳定性试验 取同一批胃肠安丸样品 (S1), 按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液。精密吸取供试品溶液 10 μL, 分别于室温 (约 25 ℃)、避光条件下放置 0、6、12、24、48 h, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定。结果显示, 柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄素、大黄酚峰面积的 RSD 分别为 0.76%、1.21%、0.88%、0.65%、1.90%、1.29%。

2.3.8 重复性试验 取同一批胃肠安丸 (S7) 样品, 按照“2.3.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 分别精密吸取 10 μL, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定。计算得柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄素、大黄酚质量分数的 RSD 分别为 2.84%、2.31%、0.06%、0.33%、1.40%、0.38%。

2.3.9 加样回收率试验 根据《中国药典》2025 年版中对于中药含量测定回收率浓度要求, 设定低、中、高 3 种不同质量浓度进行回收率研究。取已知指标成分含量的胃肠安丸基准样品 (S1) 0.25 g, 共 9 份, 分别按照待测成分量与对照品加入量 1:0.5、1:1、1:1.5 的比例加入柚皮苷 (低 0.793 mg、中 1.586 mg、高 2.379 mg)、新橙皮苷 (低 0.611 mg、中 1.222 mg、高 1.832 mg)、厚朴酚 (低 0.577 mg、

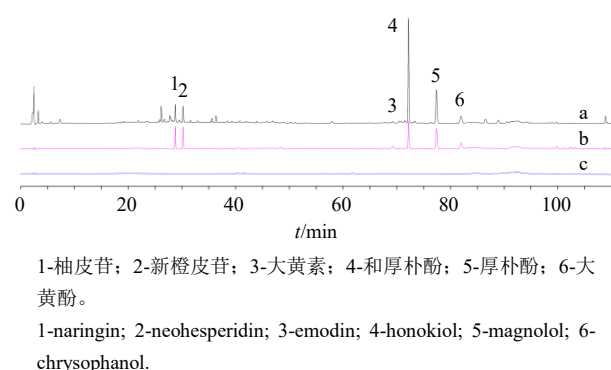


图 11 胃肠安丸供试品溶液 (a)、混合对照品溶液 (b) 与空白对照溶液 (c) 的 HPLC 图

Fig. 11 HPLC of WP test solution (a), mixed reference substance solution (b) and blank control solution (c)

中 1.154 mg、高 1.731 mg)、和厚朴酚(低 0.712 mg、中 1.423 mg、高 2.135 mg)、大黄酚(低 0.063 mg、中 0.126 mg、高 0.190 mg)与 大黄素(低 0.011 mg、中 0.022 mg、高 0.033 mg),每个质量浓度设置 3 个平行样品,并按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,分别吸取供试品溶液 10 μL,按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定,计算各供试品柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄酚与 大黄素的平均加样回收率。结果柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄酚与 大黄素的平均加样回收率分别为 100.94%、103.40%、97.23%、103.32%、101.77%、101.15%,RSD 分别为 1.51%、1.68%、2.24%、0.84%、2.55%、2.56%。

2.3.10 检测限和定量限 取“2.3.2”项下的单一对照品储备液适量,以甲醇逐步稀释后进样,以信噪比为 3 和 10 的质量浓度确定各成分的检测限和定量限,结果柚皮苷、新橙皮苷、大黄素、大黄酚、厚朴酚、和厚朴酚的检测限分别为 0.150、0.029、0.055、0.094、0.160、0.034 μg/mL,定量限分别为 0.500、0.098、0.150、0.360、0.500、0.113 μg/mL。

2.3.11 Q-Marker 含量测定 按照“2.3.3”项下方法将 15 批胃肠安丸样品制备供试品溶液,分别精密吸取 10 μL,按“2.3.1”项下色谱条件进行测定,计算各批次样品中柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、大黄酚与 大黄素 6 种成分的含量,结果见表 3。

表 3 各批次胃肠安丸样品中 Q-Marker 的含量 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 3 Contents of Q-Marker in each batch of WP samples ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)						样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)					
	柚皮苷	新橙皮苷	大黄素	大黄酚	厚朴酚	和厚朴酚		柚皮苷	新橙皮苷	大黄素	大黄酚	厚朴酚	和厚朴酚
S1	7.93±0.48	6.11±0.54	0.11±1.56	0.63±2.54	5.77±1.23	7.12±1.30	S9	9.76±1.20	7.58±0.87	0.17±4.37	0.79±0.19	7.72±0.21	9.49±0.13
S2	7.71±3.76	5.38±3.55	0.11±1.02	0.64±0.40	6.64±0.48	8.19±0.57	S10	5.90±1.89	4.62±0.60	0.10±0.05	0.59±0.13	5.47±0.07	6.85±0.03
S3	7.83±3.16	5.39±3.57	0.11±0.35	0.62±0.46	6.46±0.36	7.99±0.38	S11	7.96±0.19	6.26±2.74	0.15±3.78	0.71±2.99	6.62±1.15	8.25±1.05
S4	7.12±4.50	4.94±2.91	0.11±0.22	0.58±0.41	6.04±0.22	7.49±0.40	S12	10.85±2.32	8.40±2.30	0.18±2.87	0.85±0.87	8.29±0.85	10.24±0.71
S5	8.45±4.35	5.91±3.62	0.12±0.13	0.67±0.66	7.23±0.51	8.96±0.39	S13	9.63±2.36	7.42±1.92	0.16±3.50	0.77±0.76	7.41±0.87	9.15±1.24
S6	8.39±0.31	6.11±0.43	0.12±1.82	0.70±1.89	7.49±1.30	9.26±1.21	S14	11.16±1.82	8.49±1.54	0.17±1.99	0.88±0.54	8.21±0.70	10.01±0.95
S7	7.29±3.50	4.94±2.65	0.10±0.59	0.59±0.47	6.38±0.43	7.85±0.30	S15	10.96±3.82	8.44±3.42	0.19±0.29	0.88±0.99	8.33±1.16	10.35±1.09
S8	7.05±3.24	5.41±3.08	0.10±4.17	0.58±0.86	5.57±0.88	6.92±0.85	平均值	8.54±2.46	6.36±2.25	0.13±1.78	0.70±0.94	6.91±0.69	8.54±0.71

3 讨论

胃肠安丸由多味药材组成,化学成分复杂,既含黄酮类、蒽醌类、木脂素类等非挥发性成分,也含挥发油及其他小分子成分。传统以单一或少数成分作为质量控制指标的方法,难以全面反映其复方物质基础及临床功效关联。本研究以体内暴露成分为切入点,结合 MALDI-TOF-MSI、网络药理学、分子对接及 HPLC 含量测定,筛选胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker,为其质量评价体系的完善提供了实验依据。

MALDI-TOF-MSI 结果显示,胃肠安丸给药后可在大鼠结肠组织中检测到多个来源于处方药材的活性成分及其代谢产物,共整合获得 22 个体内暴露成分,提示其可能参与肠道局部功能调节。网络药理学分析显示,这 22 个体内暴露成分与 IBS-D 靶点交集得到 70 个潜在作用靶点,其中 AKT1、EGFR、STAT3、ESR1、KRAS、EP300、MTOR、PIK3CA、PTGS2、ABL1 等处于网络核心位置,主

要涉及炎症反应、免疫调节、细胞增殖与凋亡、氧化应激及肠黏膜屏障功能。GO 和 KEGG 富集结果提示,胃肠安丸治疗 IBS-D 可能与 PI3K/Akt、HIF-1、FoxO、Ras、C 型凝集素受体及磷脂酶 D 等信号通路相关。IBS-D 作为典型的脑-肠互动障碍,其发生发展与低度炎症、屏障损伤、内脏高敏感性、胃肠动力异常、菌群失衡及脑肠轴紊乱密切相关^[26-27]。目前临床治疗仍以饮食干预、止泻药、解痉药、利福昔明及心理行为治疗为主,但疗效差异较大、复发率较高,亟需多靶点、多通路的综合干预策略^[27-28]。其中,ESR1 介导的雌激素信号可能与性别差异、胃肠动力及内脏痛敏感性相关;MTOR 作为 PI3K/Akt 下游关键分子,参与自噬、炎症反应及上皮屏障稳态调控;ABL1 相关酪氨酸激酶信号则可能通过免疫炎症、细胞骨架重塑及屏障功能影响 IBS-D 的低度炎症和黏膜屏障异常^[29-33]。因此,将体内暴露、靶点网络和复方配伍共同纳入 Q-Marker 筛选,有助于从“可入肠组织、可关联病机、可反映处方关

键药味”的角度提高 Q-Marker 选择的合理性。

依据 Q-Marker “五原则”，最终确定柚皮苷、新橙皮苷、大黄素、大黄酚、厚朴酚与和厚朴酚为胃肠安丸治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker。厚朴酚与和厚朴酚是厚朴发挥药效的关键物质基础，相关研究提示其具有抗炎、抗氧化及调节神经-免疫反应的作用，可能通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 等炎症信号、降低促炎因子释放，并参与脑-肠轴和肠黏膜屏障稳态调节，与 IBS-D 脑-肠轴紊乱、内脏高敏感性及相关症状具有较高契合度^[34-38]。大黄酚可通过抑制肠道炎症、免疫细胞活化和结肠黏膜损伤发挥保护作用^[39]，大黄素则主要表现为调节炎症、改善黏膜屏障功能及影响肠道菌群稳态^[40-42]。柚皮苷可减轻肠道炎症反应和氧化应激，上调紧密连接蛋白并改善肠屏障损伤，同时调节肠道菌群结构^[43]，新橙皮苷及其相关柑橘黄酮具有抗炎、抗氧化和调节肠道菌群代谢的作用^[44-49]。从质量传递与溯源角度看，这 6 种成分分别来源于枳壳、大黄和厚朴，能够反映处方关键药味的化学特征；从成分有效性看，这些成分在体内暴露分析中均被检出，并与核心潜在作用靶点具有一定结合潜力，其中大黄素、大黄酚、厚朴酚、和厚朴酚与 ESR1，新橙皮苷与 ABL1，柚皮苷与 MTOR 的分子对接结果均较稳定，结合能均低于 -7.0 kcal/mol。

需要指出的是，Q-Marker 中的“特有性”并不等同于化合物在自然界或中药资源中的绝对唯一性，而是强调其对处方药味、药效属性和质量传递链条的相对标识意义。因此，本研究所称“特有性”更准确地说是在于胃肠安丸处方语境下的“相对特征性”或“处方标识性”，而非化合物来源的绝对唯一性。进一步结合复方配伍关系，胃肠安丸由木香、沉香、檀香为君，枳壳、厚朴、大黄、巴豆霜为臣，川芎为佐，大枣、人工麝香为使。君药重在行气止痛、温中降逆，臣药则通过理气宽中、行气除满、泻下导滞以助通降积滞，佐使药兼具行气活血、调和诸药和引达作用。6 个潜在 Q-Marker 主要来源于枳壳、大黄和厚朴，分别反映枳壳理气宽中，大黄导滞通腑，厚朴行气除满的质量贡献。结合现代药理作用，3 类成分可能通过调节胃肠动力、减轻低度炎症、保护肠黏膜屏障、改善菌群稳态及影响脑肠轴等多环节协同参与胃肠安丸对 IBS-D 的干预。与此同时，上述成分均具有明确对照品和较好的色谱响应，满足质量控制指标的可测性要求。

本研究进一步建立了 6 种潜在 Q-Marker 的 HPLC 同步测定方法。结果显示，各成分分离良好，方法精密度、稳定性、重复性和加样回收率均表现良好，说明方法准确可靠；各成分在检测范围内线性关系良好，LOD 和 LOQ 较低，表明方法灵敏度能够满足多成分测定需求。含量测定结果显示，柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚和和厚朴酚含量相对较高，大黄素和大黄酚含量相对较低，但批间变化可被稳定识别。该结果表明多指标定量可较全面反映胃肠安丸的质量一致性及相关药效成分差异。

本研究仍存在一定局限性。首先，6 个潜在 Q-Marker 并非胃肠安丸或相应单味药材的绝对特有成分，其“特有性”主要体现在在本处方质量传递、体内暴露和药效关联中的相对标识价值，后续仍需结合缺味样品、单味药材及不同产地药材进一步验证其来源贡献和专属性边界。其次，胃肠安丸以木香、沉香、檀香为君药，三者多含挥发油、倍半萜、色酮类及芳香性小分子等成分^[50-52]，本研究采用的 MALDI-TOF-MSI 和 HPLC 检测体系更适合当前 6 个非挥发性或弱挥发性成分的组织暴露和含量测定，对君药挥发性、低丰度或易代谢成分的覆盖不足，尚不能全面反映君药在行气止痛、温中降逆中的药效物质基础。后续应联合 GC-MS、LC-MS/MS 和代谢组学等技术，对君药相关成分及其代谢物进行系统追踪，并通过细胞、动物模型或缺味配伍研究验证 6 个 Q-Marker 与君药成分之间的协同关系。

综上所述，本研究从胃肠安丸体内暴露成分出发，综合运用网络药理学、分子对接和 Q-Marker 理论，系统地筛选出其治疗 IBS-D 的潜在 Q-Marker，并建立了 6 种成分的同时含量测定方法。该策略较单纯依据处方来源或体外成分含量的筛选方式更能体现体内暴露特征、潜在药效关联及质量控制可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何佳丽, 王磊, 赵海宁, 等. 胃肠安丸的临床应用及药理研究进展 [J]. 天津中医药, 2025, 42(11): 1491-1496.
- [2] 邵香敏, 章文, 卢文杰. 胃肠安丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3319-3322.
- [3] Qi Y, Wang M, Chai L, et al. Wei Chang An pill alleviates 2,4,6-trinitro-benzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition process[J]. *Acupunct Herb Med*, 2023, 3(2): 107.

- [4] 杨秋蕊, 姜迪, 孟棵, 等. 基于网络药理学探讨胃肠安丸治疗肠易激综合征的分子机制 [J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 628-634.
- [5] 张强, 马露, 尹云泽, 等. 木香在胃肠安丸中药效作用靶点与颗粒剂等效性评价 [J]. 天津中医药, 2017, 34(3): 204-207.
- [6] 季海霞. 胃肠安丸调节肠道菌群和厚朴酚等中药活性成分纳米制剂抗结直肠癌研究 [D]. 天津: 天津大学, 2022.
- [7] 王娜, 陆兴玥, 高盼微, 等. 胃肠安丸对大鼠离体回肠平滑肌收缩的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1774-1781.
- [8] 陈钰玲, 王淑萍, 王磊, 等. 胃肠安丸中主要成分厚朴酚及厚朴酚的药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(9): 1732-1738.
- [9] 刘启泉, 石芳, 张娜娜, 等. 胃肠安丸治疗功能性腹泻 60 例临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(3): 360-362.
- [10] 高紫璇, 刘耀远, 庞稳泰, 等. 胃肠安丸临床研究现状及应用特点分析 [J]. 天津中医药大学学报, 2026, 45(2): 207-221.
- [11] 张静泽, 高文远, 马超一, 等. 胃肠安丸化学成分分析 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 116-120.
- [12] 尚非, 柴丽娟, 王怡, 等. 胃肠安丸挥发性成分分析及 GC-MS 指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2022, 44(5): 1420-1426.
- [13] 经雅昆, 宋潇, 柴欣, 等. UPLC-UV-MS 法应用于胃肠安丸中 11 个活性成分的定性与定量分析 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1165-1170.
- [14] 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.
- [15] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [16] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [17] Zhang T J, Bai G, Liu C X. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 84-86.
- [18] 张雅莉, 韩建勋, 图尔荪托合提·托合提萨伊普, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱和分子对接技术筛选藿香正气水抗新冠病毒潜在质量标志物 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6023-6034.
- [19] 于蓓蓓, 闫雪生, 周洪雷. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 谱-效相关的柴胡-黄芩药对解热质量标志物的筛选及含量测定方法的建立 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 1983-1992.
- [20] Zhang Y X, Zhang Y D, Shi Y P. A reliable and effective sample preparation protocol of MALDI-TOF-MSI for lipids imaging analysis in hard and dry cereals [J]. *Food Chem*, 2023, 398: 133911.
- [21] Rao T, Shen B Y, Zhu Z P, *et al.* Optimization and evaluation of MALDI TOF mass spectrometric imaging for quantification of orally dosed octreotide in mouse tissues [J]. *Talanta*, 2017, 165: 128-135.
- [22] 李文琪, 朱荣, 周欢欢, 等. 基于高效液相色谱串联质谱法及网络药理学的桔远止咳片质量标志物预测 [J]. 中国药业, 2026, 35(12): 47-55.
- [23] 李鹏辉, 胡坤, 冯小龙, 等. 基于指纹图谱、多成分定量及网络药理学的玉叶解毒颗粒质量标志物分析及质量评价 [J]. 天然产物研究与开发, 2026, 38(9): 1925-1939.
- [24] 罗霄, 康帅, 李婷婷, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 联合网络药理学及分子对接的复方鱼腥草片质量标志物研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2026, 45(2): 119-126.
- [25] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [26] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [27] Andrews C N, Sidani S, Marshall J K. Clinical management of the microbiome in irritable bowel syndrome [J]. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2021, 4(1): 36-43.
- [28] Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(10): 589-605.
- [29] Ford A C, Sperber A D, Corsetti M, *et al.* Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688.
- [30] Mars R A T, Yang Y, Ward T, *et al.* Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1460-1473.
- [31] Camilleri M. Human intestinal barrier: Effects of stressors, diet, prebiotics, and probiotics [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(1): e00308.
- [32] 王婷, 宋小鸽, 阮静茹, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨艾灸改善腹泻型肠易激综合征大鼠肠上皮细胞自噬的机制 [J]. 针刺研究, 2025, 50(8): 936-945.
- [33] Bai C, Wang J Y, Wang Y F, *et al.* Exploration of the mechanism of traditional Chinese medicine for anxiety and depression in patients with diarrheal irritable bowel

- syndrome based on network pharmacology and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1404738.
- [34] 林苗苗. 气机变化与肠易激综合征关系的文献研究及加减厚朴枳实汤治疗该病的临床疗效观察 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [35] 王书豪. 半夏厚朴汤合四君子汤治疗腹泻型肠易激综合征 (肝郁脾虚型) 的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [36] Li X X, Yuan Z, Wang Y X, *et al.* Recent advances of honokiol: Pharmacological activities, manmade derivatives and structure-activity relationship [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 272: 116471.
- [37] Wang L, Wang J P. Honokiol ameliorates DSS-induced mouse colitis by inhibiting inflammation and oxidative stress and improving the intestinal barrier [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1755608.
- [38] Tao L Y, Zhang Q, Liu L, *et al.* Magnolol preserves the integrity of the intestinal epithelial barrier and mitigates intestinal injury through activation of PPAR γ in COPD rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338: 119068.
- [39] Lee H S, Jeong G S. Chrysophanol attenuates manifestations of immune bowel diseases by regulation of colorectal cells and T cells activation *in vivo* [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1682.
- [40] Dong X, Fu J, Yin X B, *et al.* Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [41] Stompor-Gorący M. The health benefits of emodin, a natural anthraquinone derived from rhubarb: A summary update [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9522.
- [42] Zheng Q, Li S, Li X, *et al.* Advances in the study of emodin: An update on pharmacological properties and mechanistic basis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 102.
- [43] Xiong H H, Lin S Y, Chen L L, *et al.* The interaction between flavonoids and intestinal microbes: A review [J]. *Foods*, 2023, 12(2): 320.
- [44] Zeng X, Yao H L, Zheng Y Y, *et al.* Metabolite profiling of naringin in rat urine and feces using stable isotope-labeling-based liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(1): 409-417.
- [45] Goris T, Cuadrat R R C, Braune A. Flavonoid-modifying capabilities of the human gut microbiome-an *in silico* study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2688.
- [46] Alam M A, Subhan N, Rahman M M, *et al.* Effect of *Citrus* flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(4): 404-417.
- [47] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings, Younes M, Aquilina G, *et al.* Re-evaluation of neohesperidine dihydrochalcone (E 959) as a food additive [J]. *EFSA J*, 2022, 20(11): e07595.
- [48] Wang M Y, Zhao H, Wen X, *et al.* *Citrus* flavonoids and the intestinal barrier: Interactions and effects [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2021, 20(1): 225-251.
- [49] Akhter S, Saiful Islam A M, Tayab M A, *et al.* Recent advances in the biosynthesis, bioavailability, toxicology, pharmacology, and controlled release of citrus neohesperidin [J]. 2022, 64(15): 5073-5092.
- [50] 王英豪, 鲁憬霖, 陈会君, 等. 木香的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2026, 43(4): 93-99.
- [51] Wang Y C, Hussain M, Jiang Z B, *et al.* *Aquilaria* species (Thymelaeaceae) distribution, volatile and non-volatile phytochemicals, pharmacological uses, agarwood grading system, and induction methods [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7708.
- [52] 张薇, 刘洋洋, 邹宇琛, 等. 中药檀香化学成分及药理活性研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(12): 4300-4307.

[责任编辑 郑礼胜]