

## 基于 HPLC 指纹图谱-网络药理学-分子对接的多基原文蛤肉潜在质量标志物筛选及定量研究

刘 雯<sup>1,4</sup>, 班美芬<sup>1</sup>, 刘 帆<sup>1</sup>, 凌宏珍<sup>1</sup>, 周基璐<sup>1</sup>, 邓家刚<sup>1,2,3\*</sup>, 侯小涛<sup>1,2,3\*</sup>

1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530201

2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

3. 广西中医药大学, 中药资源循环利用广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530200

4. 中药学国家级实验教学示范中心(广西中医药大学), 广西 南宁 530200

**摘要:** **目的** 基于 HPLC 指纹图谱、化学模式识别、网络药理学与分子对接, 筛选能够表征 3 个基原文蛤肉共性药效物质的潜在质量标志物 (quality markers, Q-Marker), 建立多基原共用的含量测定方法, 为多基原文蛤肉药材统一质量控制提供依据。 **方法** 采集 10 批文蛤、14 批琴文蛤、8 批青蛤共 32 批样品, 建立 HPLC 氨基酸指纹图谱, 开展相似度评价与聚类分析 (cluster analysis, CA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA), 解析不同基原整体化学轮廓的相似性与差异性; 选取 3 个基原共有的氨基酸成分, 采用网络药理学构建“成分-靶点-通路”网络, 结合分子对接预测成分-靶点结合活性; 对筛选得到的潜在 Q-Marker 开展方法学验证与多基原样品定量测定。 **结果** 文蛤、琴文蛤、青蛤分别标定 13、13、11 个共有峰, 指认谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸为 3 个基原共有的特征氨基酸; 不同基原间相似度 $\geq 0.862$ , 整体化学轮廓相似度较高, 但化学模式识别可实现 3 个基原的区分, 提示基原间客观存在成分含量差异。网络药理学筛选得到 GOT2、GATM 等 9 个核心靶点, 主要涉及内分泌、免疫、神经相关信号通路, 提示可能参与抗肿瘤、抗氧化、神经保护、能量代谢调节等相关生物学过程; 分子对接结果显示, 5 个共有氨基酸与核心靶点具有一定结合亲和力, 但整体结合强度偏弱至中等。建立 5 种氨基酸 HPLC 定量方法, 方法学可靠; 32 批样品中 5 种氨基酸均可检出, 但不同基原成分含量存在明显分布特征。 **结论** 尽管文蛤肉 3 个基原在部分成分含量上存在差异, 但谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸为 3 个基原共有、可测且潜在药效相关的物质, 适合作为多基原文蛤肉共用潜在 Q-Marker; 可为多基原海洋中药材“同药多源”的整体质量评价提供研究范例。

**关键词:** 文蛤肉; 文蛤; 琴文蛤; 青蛤; HPLC; 指纹图谱; 化学模式识别; 网络药理学; 质量标志物

中图分类号: R282.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8324-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.030

## Screening and quantitative study of potential quality markers of multi-origin *Meretricis seu cyclinae* musculus based on HPLC fingerprint-network pharmacology-molecular docking

LIU Wen<sup>1,4</sup>, BAN Meifen<sup>1</sup>, LIU Fan<sup>1</sup>, LING Hongzhen<sup>1</sup>, ZHOU Jilu<sup>1</sup>, DENG Jiagang<sup>1,2,3</sup>, HOU Xiaotao<sup>1,2,3</sup>

1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

3. University Engineering Research Center of Reutilization of Traditional Chinese Medicine Resources, Nanning 530200, China

4. National Demonstration Center for Experimental Traditional Chinese Pharmacology (Guangxi University of Chinese Medicine), Nanning 530200, China

**Abstract: Objective** Based on HPLC fingerprint, chemical pattern recognition, network pharmacology and molecular docking, potential quality markers (Q-Markers) characterizing the common chemical components of three origins of *Meretricis seu cyclinae*

收稿日期: 2026-04-02

基金项目: 广西中药药效研究重点实验室项目(桂科计字(2005)6号); 广西高校工程研究中心—“中药资源循环利用广西高校工程研究中心”

作者简介: 刘 雯(1984—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药、民族药活性成分及质量控制研究。E-mail: 123745789@qq.com

\*通信作者: 侯小涛(1969—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础及其质量控制。E-mail: xthou@126.com

邓家刚(1953—), 男, 教授, 研究方向为中医湿病理论与方药研究。E-mail: 759319507@qq.com

musculus were screened, and a content determination method for multi-origin *M. seu cyclinae* musculus was established, providing a basis for unified quality control of multi-origin *M. seu cyclinae* musculus. **Methods** A total of 32 batches of samples, including ten batches of *Meretrix meretrix* Linnaeus, 14 batches of *Meretrix lyrata* Sowerby, and eight batches of *Cyclina sinensis* Gmelin, were collected to establish HPLC amino acid fingerprints. Similarity evaluation and cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) were carried out to analyze the similarity and difference of the overall chemical profiles among different origins. The amino acid components shared by the three origins were selected, and the component-target-pathway network was constructed by network pharmacology, and the component-target binding activity was predicted by molecular docking. Methodological validation and quantitative determination of multi-origin samples were performed for the selected potential Q-Markers. **Results** A total of 13, 13, and 11 common peaks were identified in *M. meretrix*, *M. lyrata*, and *C. sinensis*, respectively. Glutamic acid, glycine, taurine, arginine, and alanine were identified as the characteristic amino acids shared by the three origins. The similarity among different origins was  $\geq 0.862$ , indicating a high similarity in the overall chemical profile. However, chemical pattern recognition could distinguish the three origins, suggesting differences in component content among them. Nine core targets such as GOT2 and GATM were screened by network pharmacology, mainly involving endocrine, immune, and nerve-related signaling pathways, suggesting that these pathways may be involved in anti-tumor, anti-oxidation, neuroprotection, energy metabolism regulation, and other related biological processes. Molecular docking results suggested that the five common amino acids showed certain binding affinity with the core targets, but the overall binding strength was weak to moderate. HPLC quantitative methods for the five amino acids were established, and the methodology was reliable. Five amino acids could be detected in 32 batches of samples, but the contents of components from different origins showed obvious distribution characteristics. **Conclusion** Although there were differences in the content of some components among the three origins of *M. seu cyclinae* musculus, glutamic acid, glycine, taurine, arginine, and alanine were common, measurable, and potentially bioactive substances in the three origins, and are suitable as potential quality markers for multi-origin *M. seu cyclinae* musculus. This study provides a research example for the overall quality evaluation of multi-origin marine Chinese medicinal materials with “multi-origin of the same drug”.

**Key words:** *Meretricis seu cyclinae* musculus; *Meretrix meretrix* Linnaeus; *Meretrix lyrata* Sowerby; *Cyclina sinensis* Gmelin; HPLC; fingerprint; chemical pattern recognition; network pharmacology; quality marker

文蛤肉 *Meretricis seu cyclinae* musculus 为海洋药食两用中药, 具有润燥止渴、软坚消肿等功效, 主要用于治疗消渴、肺结核、阴虚型盗汗、甲状腺肿大及淋巴结结核等症<sup>[1-7]</sup>。现代研究表明, 文蛤肉化学成分丰富多样, 主要包括多肽类、多糖、脂类、甾醇类、微量元素及小分子活性物质等, 其中多肽类含量占 60%~70%、多糖占 5%~8%、脂类占 8.0%~13.5%、牛磺酸占 1%~3%、甜菜碱占 0.5%~1.0%<sup>[8]</sup>。文蛤肉具有抗肿瘤<sup>[9]</sup>、降血糖<sup>[10]</sup>、免疫<sup>[11-12]</sup>、抗氧化<sup>[13-15]</sup>及抗突变<sup>[16]</sup>等多种药理活性。2026 年最新发布的《广西壮族自治区海洋中药材标准》收载其基原包括文蛤 *Meretrix meretrix* Linnaeus、琴文蛤 *Meretrix lyrata* Sowerby 及青蛤 *Cyclina sinensis* Gmelin 3 个基原, 市场流通中常作为文蛤肉药材使用。然而, 现有质量研究多集中于文蛤单一基原的化学成分分析, 针对琴文蛤和青蛤的报道较少, 3 个基原文蛤缺乏化学物质基础系统比较<sup>[17-19]</sup>, 缺少可同时适用于 3 个基原的质量标志物 (quality markers, Q-Marker), 制约文蛤肉质量评价体系的发展与完善。

中药 Q-Marker 是反映中药安全性和有效性的

标志性物质, 源于中药、体现药性、关联功效、可测定、可追溯等原则为中药质量控制提供了科学依据<sup>[20-22]</sup>。中药指纹图谱结合化学计量学方法可有效整合分析数据, 客观反映中药的整体性与一致性<sup>[23]</sup>。网络药理学通过建立“成分-靶点-通路”网络, 结合分子对接预测成分与靶点的结合能力, 从有效性维度为 Q-Marker 的筛选提供预测性参考<sup>[24]</sup>。

本研究拟整合 HPLC 指纹图谱与化学模式识别, 系统比较 3 个基原的化学轮廓相似性与差异性; 以 3 个基原共有的可测成分为候选, 结合网络药理学与分子对接预测其药效关联性; 最终初步筛选出适用于 3 个基原的共用潜在 Q-Marker, 建立多基原通用的含量测定方法。本研究成果不仅可为多基原文蛤肉药材的质量控制提供参考依据, 也可为其他“同药多源”海洋中药的质量评价研究提供思路借鉴。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

岛津 LC-2030 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); XSR205DU 型电子分析天平 (瑞士梅特勒-托

利多有限公司)；ME204/02 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司)；KQ5200B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)；L600 型台式低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)；WND-200 型粉碎机(天津太斯特仪器有限公司)；DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)；UPC-II-10T 型纯水仪(四川优普超纯科技有限公司)。

1.2 试剂与药材

谷氨酸(批号 140690-202305, 质量分数 99.9%)、甘氨酸(140689-202308, 质量分数 100.0%)、丙氨酸(批号 140680-202206, 质量分数 99.9%)、精氨酸(批号 140685-202108, 质量分数 100.0%)均购自中国食品药品检定研究院；牛磺酸(批号 MUST-24071620, 质量分数 99.7%)购自成都曼思特有限公司；乙腈(批号 F22M81201)和甲醇(批号 F24010201)为色谱纯, 购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司；三水合乙酸钠(批号 20241118)、三乙胺(批号 20241225)、正己烷(批号 20241214)、冰醋酸(批号 20250103)均为分析纯, 均购自广东光华科技有限公司；异硫氰酸苯酯(批号 C17188020)购自山东科源生化有限公司；盐酸(批号 2025040802)购自成都市科隆化学品有限公司。

文蛤肉采集于广西防城港市、钦州市和北海市, 经广西中医药大学中药资源团队甄文全、黄勇教授鉴定为帘蛤科动物文蛤 *Meretrix meretrix* Linnaeus、琴文蛤 *Meretrix lyrata* Sowerby 和青蛤 *Cyclina sinensis* Gmelin 的肉, 新鲜药材置烘箱中 80 ℃ 烘干, 粉碎, 药材粉末过 2 号筛备用, 样品信息见表 1, 其中编号 WG-01~WG-10 为文蛤, QWG-01~QWG-14 为琴文蛤, QG-01~QG-08 为青蛤。

2 方法与结果

2.1 HPLC 指纹图谱的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse AAA 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)；以乙腈-0.1 mol/L 乙酸钠溶液(用醋酸调节 pH 值至 6.5)(7:93)为流动相 A, 以乙腈-水(4:1)为流动相 B, 梯度洗脱程序见表 2；体积流量为 0.8 mL/min；柱温为 40 ℃；检测波长为 254 nm。理论塔板数按牛磺酸峰计应不低于 9 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸与丙氨酸等对照品适量, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液分别制成各成分均为 1 mg/mL

表 1 文蛤肉样品采集信息

Table 1 Collection information of *Meretrix seu cyclinae* musculus samples

| 样品编号   | 采集地点          | 采集时间       |
|--------|---------------|------------|
| WG-01  | 广西钦州市东风市场     | 2025-01-18 |
| WG-02  | 广西钦州市东风市场     | 2025-01-18 |
| WG-03  | 广西钦州市鸿发市场     | 2025-01-19 |
| WG-04  | 广西钦州市犀牛脚丝罗新市场 | 2025-01-19 |
| WG-05  | 广西北海市水产码头     | 2025-01-18 |
| WG-06  | 广西钦州市钦州港市场    | 2025-04-10 |
| WG-07  | 广西北海市贵州路海鲜市场  | 2025-04-15 |
| WG-08  | 广西防城港市企沙海港市场  | 2025-04-25 |
| WG-09  | 广西北海市涠洲岛      | 2025-04-26 |
| WG-10  | 广西钦州市犀牛脚丝罗新市场 | 2025-01-19 |
| QWG-01 | 广西钦州市东风市场     | 2025-01-18 |
| QWG-02 | 广西钦州市鸿发市场     | 2025-01-19 |
| QWG-03 | 广西防城港市万尾农贸市场  | 2025-01-19 |
| QWG-04 | 广西防城港市防城第一市场  | 2025-01-19 |
| QWG-05 | 广西防城港市企沙海港市场  | 2025-01-19 |
| QWG-06 | 广西北海市银滩区贵阳市场  | 2025-01-18 |
| QWG-07 | 广西北海市水产码头     | 2025-01-18 |
| QWG-08 | 广西钦州市钦州港市场    | 2025-04-10 |
| QWG-09 | 广西北海市贵州路海鲜市场  | 2025-04-15 |
| QWG-10 | 广西钦州市钦州城中南市场  | 2025-04-18 |
| QWG-11 | 广西钦州市钦州城中南市场  | 2025-04-18 |
| QWG-12 | 广西防城港市企沙海港市场  | 2025-04-23 |
| QWG-13 | 广西北海市涠洲岛      | 2025-04-26 |
| QWG-14 | 广西钦州市犀牛脚丝罗新市场 | 2025-01-19 |
| QG-01  | 广西北海市贵州路海鲜市场  | 2025-04-15 |
| QG-02  | 广西钦州市钦州城中南市场  | 2025-04-18 |
| QG-03  | 广西钦州市钦州城中南市场  | 2025-04-18 |
| QG-04  | 广西钦州市钦州城中南市场  | 2025-04-18 |
| QG-05  | 广西防城港市企沙海港市场  | 2025-04-23 |
| QG-06  | 广西防城港市企沙海港市场  | 2025-04-23 |
| QG-07  | 广西北海市涠洲岛      | 2025-04-26 |
| QG-08  | 广西北海市涠洲岛      | 2025-04-26 |

表 2 梯度洗脱程序

Table 2 Gradient elution program

| <i>t</i> <sub>R</sub> /min | 流动相 A/% | 流动相 B/% |
|----------------------------|---------|---------|
| 0~10                       | 100     | 0       |
| 10~16                      | 100~82  | 0~18    |
| 16~25                      | 82~70   | 18~30   |
| 25~28                      | 70~40   | 30~60   |
| 28~32                      | 40~100  | 60~0    |
| 32~35                      | 100     | 0       |

的贮备液, 分别取适量贮备液置同一量瓶中, 定容, 即得混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取文蛤肉适量, 粉碎, 取粉末(过二号筛)约 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加水 10 mL, 称定质量, 超声处理 60 min, 放冷, 再称定质量, 用水补足减失的质量, 摇匀, 13 000 r/min 离心 10 min, 精密量取上清液 2

mL, 置 5 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液至刻度, 摇匀, 即得。

**2.1.4 衍生化** 精密量取对照品溶液、供试品溶液及空白溶液各 200  $\mu$ L, 分别加入 0.1 mol/L 异硫氰酸苯酯的乙腈溶液和 1 mol/L 三乙胺的乙腈溶液各 100  $\mu$ L, 摇匀, 室温放置 1 h 后, 加正己烷 400  $\mu$ L, 振摇, 放置 10 min, 取下层溶液 100  $\mu$ L, 加水 1 mL, 摇匀, 即得。

**2.1.5 精密度试验** 取文蛤肉粉末 (编号 WG-09) 约 0.5 g, 精密称定, 按照“2.1.3”和“2.1.4”项下制备溶液并衍生化处理, 连续进样 6 次, 每次 10  $\mu$ L, 按“2.1.1”项下色谱条件进行测定, 以 4 号峰 (牛磺酸) 为参照峰, 测得各共有峰的相对保留时间的  $RSD \leq 0.05\%$ , 相对峰面积  $RSD \leq 2.6\%$ , 结果表明该方法精密度良好。

**2.1.6 稳定性试验** 取文蛤肉粉末 (编号 WG-09) 约 0.5 g, 精密称定, 按照“2.1.3”和“2.1.4”项下制备溶液并衍生化处理, 按“2.1.1”项下色谱条件进行测定, 分别在配制后 0、2、4、8、12、24 h 进样 10  $\mu$ L, 以 4 号峰 (牛磺酸) 为参照峰, 测得各共有峰的相对保留时间  $RSD \leq 0.82\%$ , 相对峰面积  $RSD \leq 2.9\%$ 。

**2.1.7 重复性试验** 取文蛤肉粉末 (编号 WG-09) 约 0.5 g, 精密称定, 按照“2.1.3”和“2.1.4”项下平行制备 6 份供试品溶液并衍生化处理, 按“2.1.1”项下色谱条件进行测定, 以 4 号峰 (牛磺酸) 为参照峰, 测得各共有峰的相对保留时间  $RSD \leq 0.29\%$ , 相对峰面积  $RSD \leq 2.2\%$ , 表明该方法重复性良好。

**2.1.8 指纹图谱的建立** 分别精密称取 32 批文蛤肉药材, 按照“2.1.3”和“2.1.4”项下配制供试品溶液并衍生化处理, 按“2.1.1”项下色谱条件分别进样分析, 记录色谱图。将所得的 32 批文蛤肉药材的图谱文件分别导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》软件, 分别以 WG-01、QWG-09、QG-06 样品谱图为 3 个基原的参照图谱, 采用中位数法, 时间窗宽度设为 0.1 min, 进行色谱峰校正、Marker 峰匹配, 分别生成 10 批文蛤 HPLC 指纹图谱、14 批琴文蛤 HPLC 指纹图谱、8 批青蛤 HPLC 指纹图谱及各自的对照图谱, 见图 1。结果表明, 10 批文蛤、14 批琴文蛤和 8 批青蛤分别标定 13、13 和 11 个共有峰。

**2.1.9 相似度评价及特征峰标定** 将所得的不同基原文蛤肉药材的图谱文件分别导入《中药色谱指

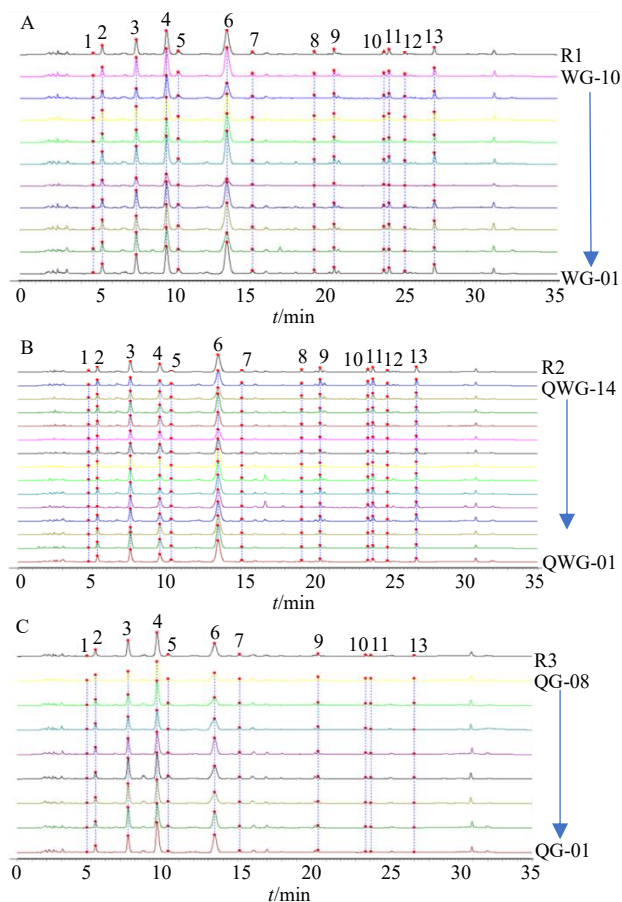


图1 文蛤 (A)、琴文蛤 (B) 与青蛤 (C) 的 HPLC 指纹图谱  
Fig. 1 HPLC fingerprints of *Meretrix meretrix* Linnaeus (A), *Meretrix lyrata* Sowerby (B), and *Cyclina sinensis* Gmelin (C)

纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》软件, 进行相似度评价, 结果显示, 10 批文蛤的相似度在 0.956~1.000, 14 批琴文蛤的相似度在 0.960~1.000, 8 批青蛤的相似度在 0.956~1.000, 表明各基原内部一致性良好。然后将 3 个基原生成的对照图谱 (R1、R2、R3) 导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》, 以 R1 为参照图谱, 进行 3 个基原间相似度比较分析, 结果显示, 文蛤与琴文蛤的相似度为 0.966, 与青蛤的相似度为 0.946, 琴文蛤与青蛤的相似度为 0.862, 表明不同基原间化学成分具有较高的整体相似性。取混合对照品溶液按“2.1.4”项下进行衍生化处理, 按“2.1.1”项下色谱条件进样分析, 将所得色谱图与对照图谱 R1、R2、R3 进行保留时间比对, 共指认了 5 个色谱峰, 其中 2 号峰为谷氨酸, 3 号峰为甘氨酸, 4 号峰为牛磺酸, 5 号峰为精氨酸, 6 号峰为丙氨酸, 见图 2。

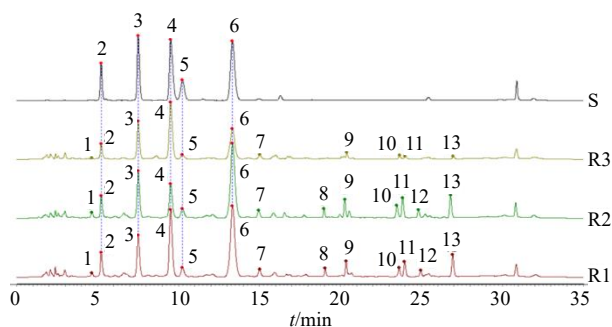


图 2 文蛤 (R1)、琴文蛤 (R2)、青蛤 (R3) HPLC 对照指纹图谱及混合对照品 (S) 色谱图

Fig. 2 HPLC characteristic fingerprints of *M. meretrix* (R1), *M. lyrata* (R2), *C. sinensis* (R3) and chromatogram of mixed reference standards (S)

## 2.2 化学模式识别

**2.2.1 聚类分析 (cluster analysis, CA)** 以 32 批文蛤肉指纹图谱中 13 个共有峰的峰面积作为变量, 导入 SPSS 24.0 软件, 进行系统 CA。对于青蛤中缺失的共有峰, 以零值填充后纳入数据矩阵, 以保持各批次样品变量的一致性 (PCA 和 OPLS-DA 数据矩阵处理方式相同)。采用组内联接法和平方欧氏距离法为度量, Z 得分进行数据标准化, 绘制聚类分析图。结果如图 3 所示, 当欧氏距离为 10 时, 3 个不同基原的文蛤肉可以分为 3 类, 样品 WG-01~WG-10 聚为一类, 样品 QWG-01~QWG-14 聚为一类, 样品 QG-01~QG-08 聚为一类, 即 3 个基原各自聚为一类, 以上结果表明不同基原的文蛤肉样品所含化学成分存在一定的差异性, 同一基原不同批次差异较小。

**2.2.2 主成分分析 (principal component analysis, PCA)** 以 32 批文蛤肉指纹图谱中 13 个共有峰的峰面积作为变量, 将其导入 SPSS 24.0 和 SIMCA 14.1 统计软件进行 PCA。主成分的特征值及方差贡献率见表 3。前 3 个主成分的初始特征值依次为 8.642、1.527、1.026, 累积方差贡献率达到 86.118%, 符合 SPSS 主成分分析中累积贡献率 > 80% 的要求, 表明以上 3 个主成分能够较好的代表 13 个共有峰中的大部分信息。PCA 得分图显示 32 批样品大致分成 3 类, 样品 WG-01~WG-10 为第 1 类, 样品 QWG-01~QWG-14 为第 2 类, 样品 QG-01~QG-08 聚为一类为第 3 类, 与聚类分析结果一致, 见图 4。

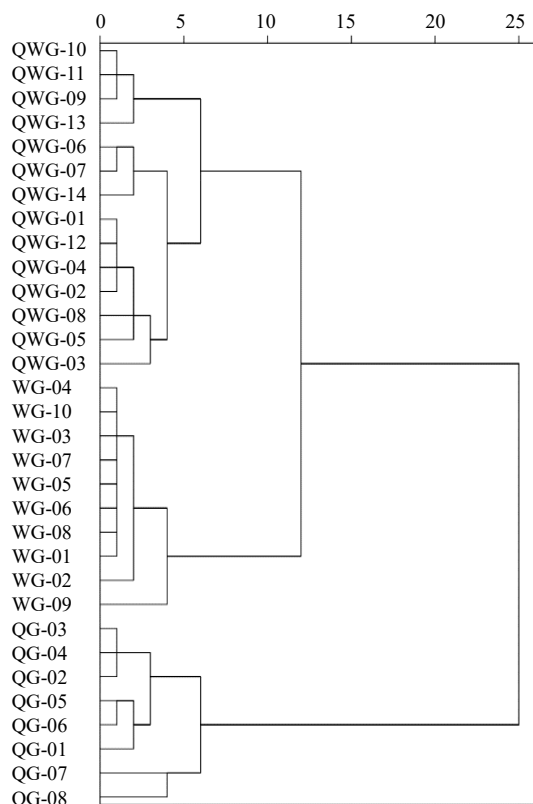


图 3 32 批文蛤肉样品的 CA

Fig. 3 Cluster analysis diagram of 32 batches of *M. seucyclinae musculus* samples

表 3 PCA 特征值及方差贡献率

Table 3 Eigenvalues and variance contribution rates of PCA

| 主成分 | 特征值   | 方差贡献率/% | 累积方差贡献率/% |
|-----|-------|---------|-----------|
| 1   | 8.642 | 66.478  | 66.478    |
| 2   | 1.527 | 11.746  | 78.224    |
| 3   | 1.026 | 7.893   | 86.118    |

**2.2.3 正交偏最小二乘法判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)** 将 32 批文蛤肉药材指纹图谱中的 13 个峰的峰面积作为变量导入 SIMCA14.1 软件, 进行 OPLS-DA 建模。OPLS-DA 模型中,  $R^2_X$  为 0.934,  $R^2_Y$  为 0.868,  $Q^2$  为 0.810, 表明模型具有良好的解释能力和预测能力。OPLS-DA 模型得分图见图 5, 32 批文蛤肉样品可分为 3 类, 样品 WG-01~WG-10 为第 1 类, 样品 QWG-01~QWG-14 为第 2 类, 样品 QG-01~QG-08 聚为一类为第 3 类, 与 CA、PCA 结果一致。

为防止所建立的 OPLS-DA 模型出现过拟合而影响结果的准确性, 运用统计推断分析进一步模型

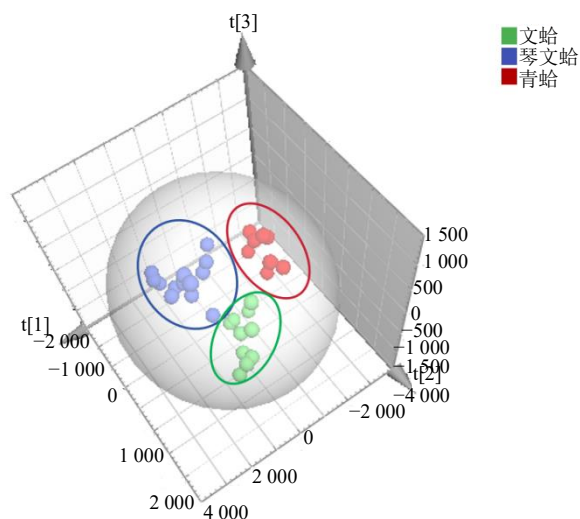


图 4 32 批文蛤肉的 PCA 得分图

Fig. 4 PCA score plot of 32 batches of *M. seu cyclinae* musculus

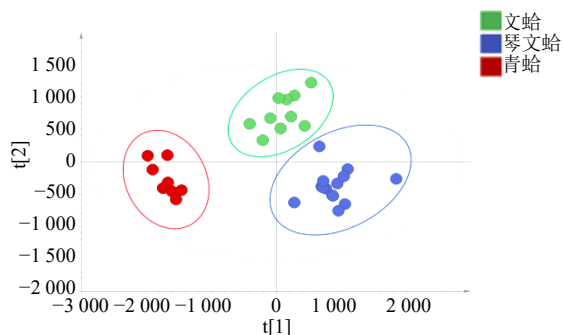


图 5 32 批文蛤肉药材的 OPLS-DA 得分图

Fig. 5 OPLS-DA scores of 32 batches of *M. seu cyclinae* musculus

验证,即采用 200 次置换检验对 OPLS-DA 模型进行内部验证,结果见图 6。置换检验图中,原始模型的  $R^2$  和  $Q^2$  位于图右侧,置换后的  $R^2$  和  $Q^2$  向左侧递减,回归线斜率为正。 $R^2$  截距为 0.108,  $Q^2$  截距为 -0.408,  $Q^2$  回归线与纵轴交点小于 0,表明模型未出现过拟合,具有良好的可靠性和预测能力。

## 2.3 基于网络药理学对不同基原文蛤肉潜在 Q-Marker 预测分析

**2.3.1 活性成分靶点筛选** 基于 3 个基原文蛤肉指纹图谱中 5 个可测的共有成分,开展网络药理学分析。综合 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库结果,筛选获得 308 个非重复的相关靶点蛋白。并通过 Cytoscape 3.10.4 软件构建“成分-靶点”网络,见图 7。

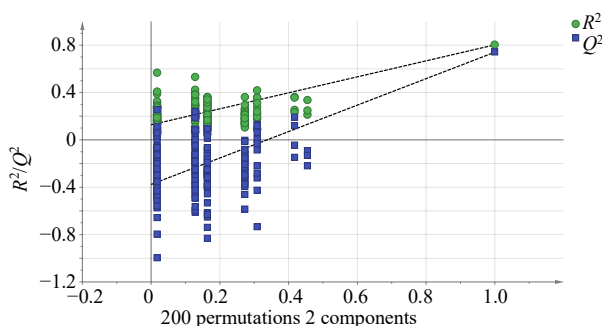


图 6 32 批文蛤肉药材的 OPLS-DA 模型置换检验

Fig. 6 Permutation test of OPLS-DA for 32 batches of *M. seu cyclinae* musculus

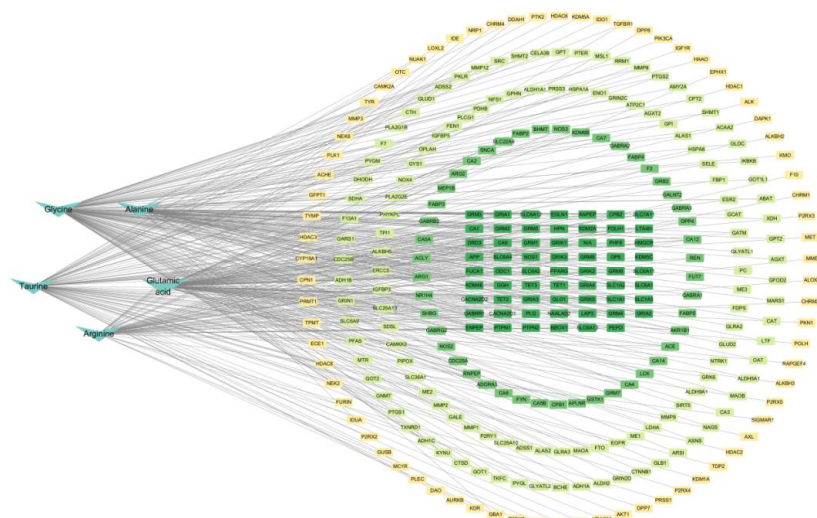


图 7 “成分-靶点”网络图

Fig. 7 “Composition-target” network diagram

**2.3.2 PPI 网络分析** 将 308 个靶点导入 STRING 数据库, 物种设置为“Homo sapiens”, 置信值>0.9, 导出蛋白互作数据, 使用 Cytoscape 3.10.4 软件进行可视化分析, 见图 8。图中靶点颜色越深,

表示其拓扑参数越高。从中筛选出度中心性、中介中心性和接近中心性均高于中位数且度值大于 22 的靶点作为核心靶点, 最终确定 9 个核心靶点, 结果见表 4。

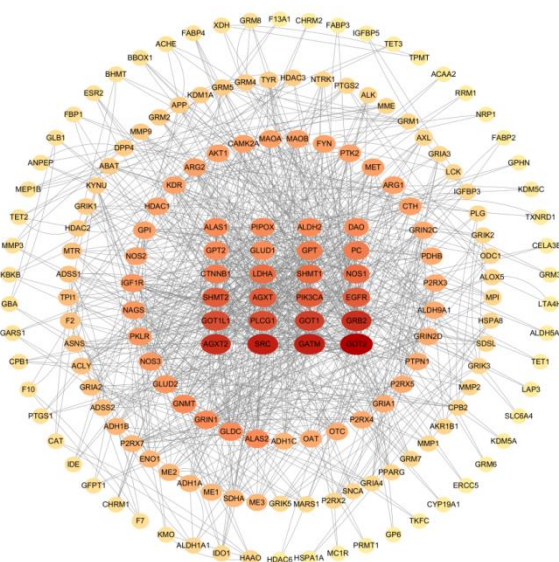


图 8 蛋白-蛋白互作网络可视化图

Fig. 8 Visualization of protein-protein interaction network

表 4 9 个核心靶点的节点度值

Table 4 Node degree of nine core targets

| 序号 | 靶点    | 度值 |
|----|-------|----|
| 1  | GOT2  | 38 |
| 2  | GATM  | 34 |
| 3  | SRC   | 34 |
| 4  | AGXT2 | 32 |
| 5  | GRB2  | 32 |
| 6  | PLCG1 | 28 |
| 7  | SHMT2 | 26 |
| 8  | EGFR  | 26 |
| 9  | NOS1  | 24 |

**2.3.3 GO 和 KEGG 功能富集分析** 将 9 个核心靶点导入 DAVID 数据库进行生物功能富集分析。GO 分析共获得 37 个条目, 涵盖 13 个生物过程 (biological process, BP)、11 个分子功能 (molecular function, MF) 和 13 个细胞组分 (cell composition, CC)。各选取前 10 项条目导入微生信平台绘制柱状图, 见图 9。结果显示, 生物过程主要富集于表皮生长因子受体信号通路、甘氨酸生物合成工艺及 Rac 蛋白信号转导的正向调控; 分子功能主要富集于吡磷酸结合、神经营养激素 TRKA 受体结合及蛋白质酪氨酸激酶激活活性; 细胞组分主要富集于

线粒体、褶皱膜、膜筏及细胞外分泌体。KEGG 富集分析共获得 52 条通路, 选前 20 条通路绘制气泡图, 见图 10, 主要包括生长激素的合成、分泌与作用、甲状腺激素信号通路、T 细胞受体信号通路及神经营养素信号通路等。结果表明, 所筛选的 9 个靶点可能通过协同调控内分泌、免疫与神经系统通路, 参与相关疾病的发生发展过程。

**2.3.4 “成分-靶点-通路”网络构建** 使用 Cytoscape 3.10.4 构建“成分-靶点-通路”网络, 进一步阐释了文蛤肉 5 个成分、9 个核心靶点及 20 条 KEGG 通路之间的关联关系, 结果见图 11。网络连接度分析显示, 谷氨酸 (degree=2)、甘氨酸 (degree=6)、牛磺酸 (degree=4)、精氨酸 (degree=1) 和丙氨酸 (degree=2) 可能为文蛤肉的主要活性成分; 关键靶点包括 GRB2 (degree=17)、EGFR (degree=16)、SRC (degree=13)、PLCG1 (degree=12) 和 NOS1 (degree=7); 主要通路涉及代谢通路 (Degree=6)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、ErbB 信号通路、松弛素信号通路与癌症中的蛋白聚糖 (Degree 均为 4)。结果表明, 文蛤肉中 5 种共有氨基酸可能通过多靶点、多通路协同参与相关生物学过程。

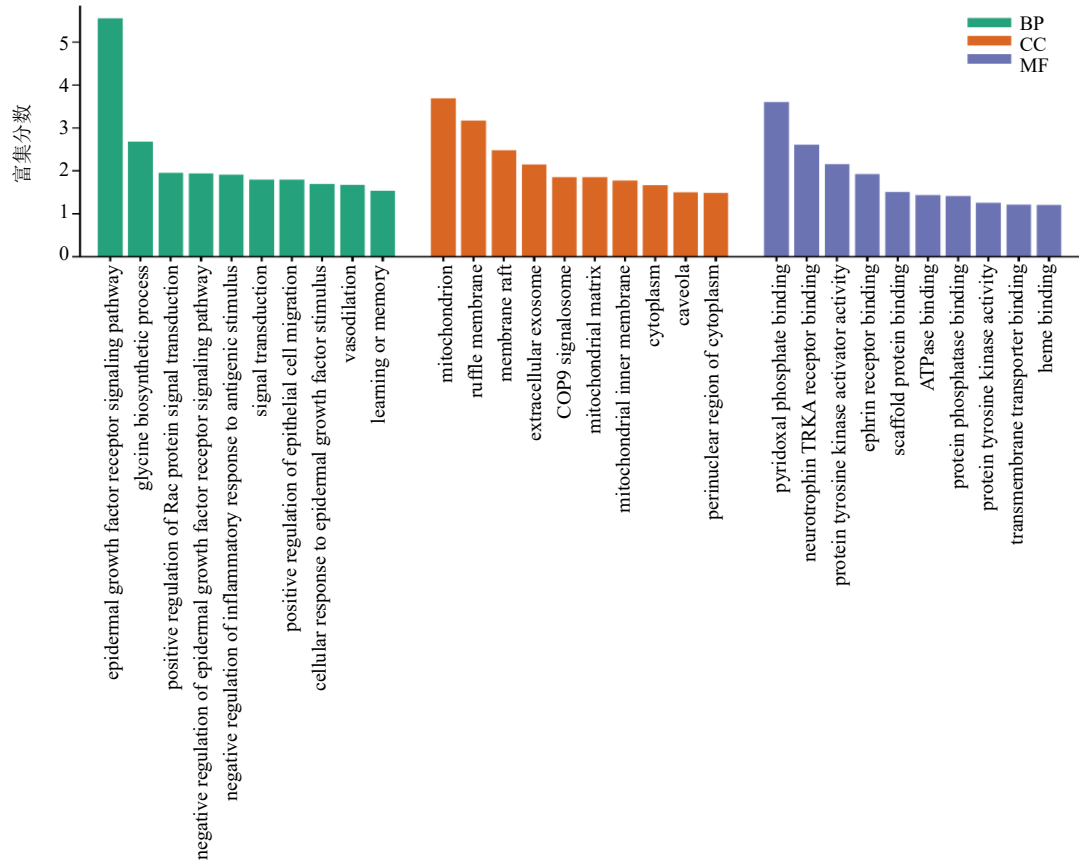


图 9 GO 富集分析结果

Fig. 9 Results of GO enrichment analysis

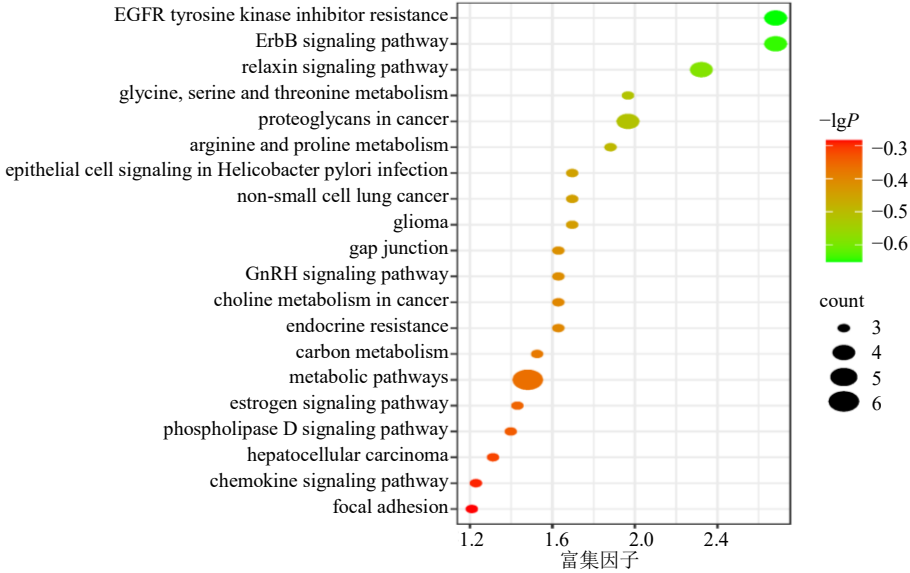


图 10 KEGG 通路富集分析结果

Fig. 10 Results of KEGG pathway enrichment analysis

2.3.5 分子对接 从 UniProt 数据库获取目标蛋白的 UniProt ID 导入 RCSB PDB 数据库，获取靶蛋白的三维晶体结构（PDB 格式），利用 PyMOL 3.1.8 软

件进行去水、去配体等预处理，随后在 AutoDock Tools 1.5.7 中完成加氢、计算电荷及 PDBQT 格式转化。从 PubChem 数据库下载活性成分的 2D 结构式

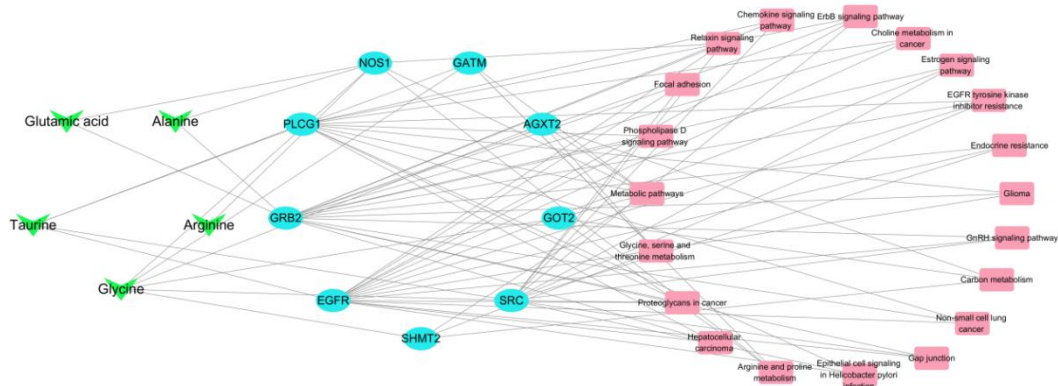


图 11 “活性成分-靶点-通路”网络图

Fig. 11 “Active ingredient-target-pathway” network diagram

(SDF 格式), 经 Chem3D 进行三维转化与能量最小化后, 同样转换为 PDBQT 格式。最后采用 AutoDock Vina 1.1.2 进行分子对接分析。将 5 个活性成分分别与筛选得到的核心靶点进行对接 (AGXT2 未检索到)。分子对接结果显示, 各配体与靶点的结合能介于-3.3~-6.1 kcal/mol (1.0 kcal/mol=4.184 kJ/mol), 提示具有一定程度的结合亲和力<sup>[24]</sup>, 部分组合结合较好, 但整体结合强度偏弱至中等, 相关结果尚需实验进一步验证。结合能见表 5。代表性对接构象的三维可视化见图 12。三维构象分析显示, 5 种成分与 NOS1 (PDB: 4UCH)

的结合口袋内均形成了稳定的氢键网络。其中 Glu 与 NOS1 通过 SER-418 和 ARG-419 残基形成 4 个氢键; Gly 与 NOS1 通过 TRB-680、GLY-338 及 SER-339 等残基形成 7 个氢键; Tau 与 NOS1 通过 ASN-416 和 SER-418 残基形成 3 个氢键; Arg 与 NOS1 通过 SER339、GLY338 及 ASP-680 等残基形成 9 个氢键; Ala 与 NOS1 通过 GLY338、MET-700 及 TRP-681 等残基形成 6 个氢键。上述复合物中, 氢键、范德华力和疏水相互作用可能共同参与了配体与 NOS1 活性位点的结合, 但其具体贡献尚需进一步分析验证。

表 5 分子对接结合能

Table 5 Molecular docking binding energy

| 靶点               | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) |      |      |      |      |
|------------------|-------------------------------|------|------|------|------|
|                  | 谷氨酸                           | 甘氨酸  | 牛磺酸  | 精氨酸  | 丙氨酸  |
| GOT2 (PDB:5AX8)  | -5.0                          | -4.0 | -4.7 | -5.1 | -4.3 |
| GATM (PDB:2JDX)  | -4.6                          | -3.7 | -3.7 | -5.4 | -3.8 |
| SRC (PDB:1A07)   | -5.0                          | -3.7 | -4.1 | -5.6 | -4.0 |
| GRB2 (PDB:1CJ1)  | -4.5                          | -3.3 | -3.4 | -4.3 | -3.5 |
| PLCG1 (PDB:4EY0) | -5.0                          | -3.8 | -4.4 | -5.1 | -4.2 |
| SHMT2 (PDB:5X3V) | -4.8                          | -3.8 | -4.1 | -5.4 | -4.3 |
| EGFR (PDB:1M14)  | -4.3                          | -4.1 | -3.6 | -4.2 | -3.4 |
| NOS1 (PDB:4UCH)  | -5.7                          | -4.3 | -4.4 | -6.1 | -4.7 |

2.4 文蛤肉潜在的 Q-Marker 含量测定

指纹图谱与化学模式识别分析表明, 谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸和丙氨酸为文蛤肉不同基原样品的共有成分, 具有良好的代表性, 符合 Q-Marker 共有性与可测性的基本要求。网络药理学结果显示, 上述 5 种成分的预测靶点富集于抗肿瘤、免疫调节及糖代谢调节等相关通路, 提示其可能参与上述生物学过程, 与文蛤肉现代药理活性存在一定关联, 其是否可以混用入药尚需结合药效学和临

床研究进一步验证, 尚需实验验证。综合共有性、可测性及预测性药效分析结果, 谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸和丙氨酸可作为文蛤肉潜在的 Q-Marker。

2.4.1 线性关系考察 精密量取谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸和丙氨酸贮备液适量, 分别置于 5 个容量瓶中, 配制一系列不同质量浓度的混合对照品溶液并衍生化, 定容, 摇匀, 即得。按“2.1.1”项下色谱条件进样测定, 进样量 10 μL, 记录峰面

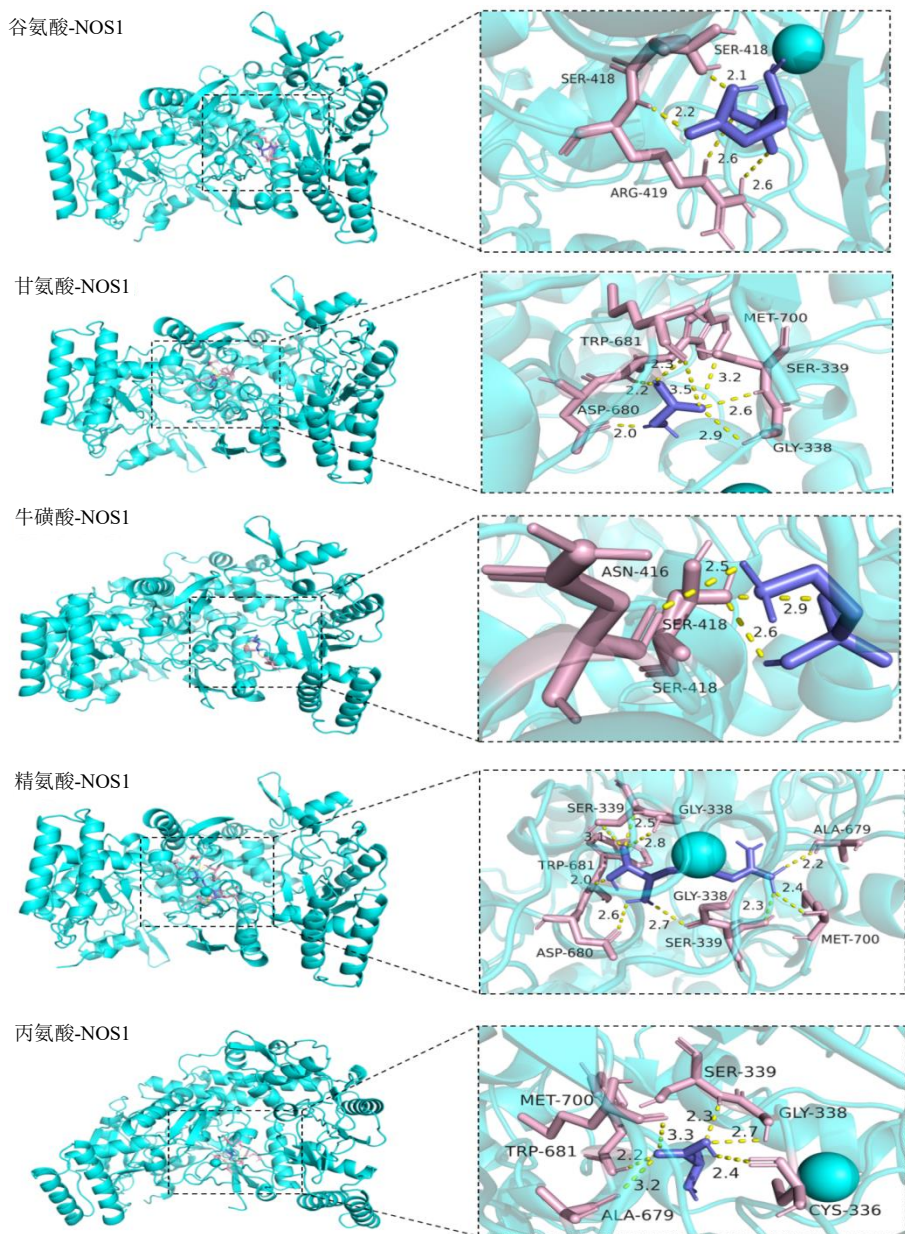


图 12 分子对接结果的可视化  
Fig. 12 Visualization of molecular docking results

积，以对照品浓度为横坐标（ $X$ ），峰面积为纵坐标（ $Y$ ），绘制标准曲线，线性回归方程及线性范围见表 6。结果表明 5 种化学成分在线性范围内呈良好的线性关系。

**2.4.2 精密度试验** 精密吸取“2.1.2”项下混合对照品溶液，按“2.1.1”项下的色谱条件连续进样 6 次，记录峰面积。计算谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸峰面积的 RSD 值，结果分别为 0.32%、0.18%、0.10%、0.62%、0.30%。结果表明仪器精密度良好。

**2.4.3 稳定性试验** 精密称取文蛤肉粉末（编号

| 表 6 线性关系考察结果                                         |                            |         |                             |
|------------------------------------------------------|----------------------------|---------|-----------------------------|
| Table 6 Results of linear relationship investigation |                            |         |                             |
| 成分                                                   | 回归方程                       | $R^2$   | 线性范围/(mg·mL <sup>-1</sup> ) |
| 谷氨酸                                                  | $Y=3\times10^6 X-15\ 010$  | 0.999 7 | 0.02~0.32                   |
| 甘氨酸                                                  | $Y=8\times10^6 X-24\ 138$  | 0.999 8 | 0.02~0.32                   |
| 牛磺酸                                                  | $Y=5\times10^6 X-25\ 710$  | 0.999 9 | 0.03~0.60                   |
| 精氨酸                                                  | $Y=3\times10^6 X-4\ 915.8$ | 0.999 5 | 0.02~0.32                   |
| 丙氨酸                                                  | $Y=6\times10^6 X-20\ 773$  | 0.999 9 | 0.03~0.60                   |

WG-09) 约 0.5 g，精密称定，按照“2.1.3”“2.1.4”项下制备供试品溶液并衍生化处理，按“2.1.1”项下色谱条件分别于配制后 0、2、4、8、12、24 h 进

样测定，计算谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸峰面积的 RSD 值，结果分别为 1.3%、1.5%、1.3%、1.7%、1.3%。结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.4.4 重复性试验** 精密称取文蛤肉粉末（编号 WG-09）约 0.5 g，平行称 6 份，按照“2.1.3”“2.1.4”项下方法制备供试品溶液并衍生化处理，按“2.1.1”项下色谱条件分别进样测定。计算谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸质量分数的 RSD 值，结果分别为 1.3%、1.0%、1.3%、1.8%、1.6%。结果表明该方法重复性良好。

**2.4.5 加样回收率试验** 精密称取文蛤肉粉末约 0.5 g，平行称 6 份，精密加水 10 mL，超声处理 60 min，转速 13 000 r/min，离心 10 min，精密量取上

清液 1 mL，置 5 mL 量瓶中，按照相当于样品中含 量 100%的比例加入对照品溶液，加 0.1 mol/L 盐酸 溶液至刻度，摇匀，按照“2.1.4”项下方法进行衍 生化，即得。按“2.1.1”项下的色谱条件分别测定。 计算谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸、丙氨酸的 平均回收率分别为 99.9%、92.5%、90.6%、93.6%、 101.5%，RSD 值分别为 1.2%、1.8%、1.1%、2.9%、 2.3%，表明准确度良好<sup>[25-27]</sup>。

**2.4.6 不同基原文蛤肉样品含量测定** 取 32 批文 蛤肉样品粉末，分别按照“2.1.3”“2.1.4”项下方 法制备供试品溶液并衍生化处理，按“2.1.1”项下 色谱条件进样测定，记录峰面积，计算各批次样品 中 5 种待测成分的含量，结果见表 7。结果表明 32 批文蛤肉样品中均能定量检测出上述 5 种成分，不

表 7 32 批文蛤肉药材含量测定结果  
Table 7 Determination results of contents in 32 batches of *M. seu cyclinae* musculus

| 样品编号   | 质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> ) |       |        |       |        |
|--------|----------------------------|-------|--------|-------|--------|
|        | 谷氨酸                        | 甘氨酸   | 牛磺酸    | 精氨酸   | 丙氨酸    |
| WG-01  | 7.230                      | 6.444 | 17.850 | 6.057 | 24.160 |
| WG-02  | 7.084                      | 6.551 | 15.860 | 3.482 | 17.870 |
| WG-03  | 7.406                      | 4.748 | 16.480 | 5.236 | 22.010 |
| WG-04  | 5.995                      | 5.923 | 16.890 | 4.360 | 20.140 |
| WG-05  | 6.084                      | 7.806 | 9.105  | 4.157 | 25.410 |
| WG-06  | 8.925                      | 5.838 | 17.620 | 6.026 | 23.040 |
| WG-07  | 6.430                      | 4.189 | 15.060 | 4.566 | 21.670 |
| WG-08  | 7.092                      | 4.515 | 14.190 | 4.356 | 18.240 |
| WG-09  | 8.480                      | 5.487 | 16.740 | 6.574 | 23.070 |
| WG-10  | 6.758                      | 6.400 | 18.060 | 6.043 | 22.320 |
| QWG-01 | 7.332                      | 6.889 | 8.438  | 4.523 | 26.690 |
| QWG-02 | 7.746                      | 8.681 | 9.884  | 4.809 | 27.800 |
| QWG-03 | 7.278                      | 4.275 | 11.350 | 4.766 | 24.320 |
| QWG-04 | 7.513                      | 6.773 | 8.292  | 5.252 | 25.130 |
| QWG-05 | 2.294                      | 6.343 | 9.962  | 4.232 | 24.150 |
| QWG-06 | 7.200                      | 6.617 | 5.949  | 5.428 | 24.420 |
| QWG-07 | 3.573                      | 6.472 | 6.233  | 4.615 | 25.000 |
| QWG-08 | 7.243                      | 6.234 | 10.020 | 4.582 | 21.790 |
| QWG-09 | 6.143                      | 5.271 | 9.331  | 3.398 | 16.570 |
| QWG-10 | 5.088                      | 4.927 | 8.354  | 3.483 | 13.410 |
| QWG-11 | 6.466                      | 5.857 | 9.826  | 4.293 | 16.250 |
| QWG-12 | 7.786                      | 6.246 | 8.201  | 5.129 | 21.720 |
| QWG-13 | 6.175                      | 4.608 | 8.448  | 4.300 | 14.930 |
| QWG-14 | 7.219                      | 4.592 | 5.487  | 4.896 | 19.360 |
| QG-01  | 4.344                      | 4.784 | 16.580 | 1.592 | 11.110 |
| QG-02  | 4.282                      | 5.986 | 13.660 | 2.248 | 10.300 |
| QG-03  | 4.008                      | 5.891 | 14.020 | 2.601 | 9.022  |
| QG-04  | 4.592                      | 6.394 | 15.550 | 3.768 | 10.450 |
| QG-05  | 4.627                      | 4.686 | 12.490 | 2.007 | 10.500 |
| QG-06  | 4.401                      | 4.125 | 11.520 | 1.203 | 9.798  |
| QG-07  | 4.029                      | 3.469 | 14.790 | 3.895 | 6.958  |
| QG-08  | 4.372                      | 3.062 | 11.770 | 2.601 | 7.189  |

同基原、不同产地的文蛤肉样品 5 种成分的含量存在一定的差异, 所得结果均在线性关系考察范围内。

### 3 讨论

本研究围绕多基原文蛤肉潜在 Q-Marker 筛选及定量分析开展系统性研究, 首先对样品前处理提取参数与 HPLC 色谱检测条件进行全面、系统的方法学优化, 为后续多基原文蛤肉指纹图谱构建、样品相似度评价、模式识别分析及目标成分定量测定奠定了可靠的方法学基础。

在样品提取方法优化过程中, 本研究对比加热回流法与超声提取法对谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸及丙氨酸 5 种特征氨基酸成分的提取效果。结果表明, 加热回流法对谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸的提取效率略优于超声提取法, 而超声提取法对精氨酸和丙氨酸的提取效率更高。鉴于精氨酸在文蛤肉样品中本底含量较低, 需优先保障其提取回收率, 同时超声提取法操作简便、稳定性好、更适用于大批量样品同步处理, 本研究最终确定采用超声提取法作为样品前处理方式。在此基础上, 进一步系统考察提取溶剂、料液比及提取时间对提取效果的影响, 分别对比水、70% 甲醇、95% 乙醇 3 种提取溶剂, 1:10、1:20、1:30 共 3 个料液比以及 30、60、120 min 不同提取时长, 最终确立最优提取条件: 以水为提取溶剂、料液比 1:20、超声提取 60 min。

在色谱条件优化方面, 本研究对比 3 种不同品牌、规格的 C<sub>18</sub> 色谱柱, 包括 Welch Ultimate LP-C<sub>18</sub> (300 mm×4.6 mm, 5 μm)、Supfex HP-C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 及 Agilent ZORBAX Eclipse AAA (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 综合峰形对称性、色谱峰分离度及基线平稳度筛选最优色谱柱, 结果显示 Agilent ZORBAX Eclipse AAA 色谱柱分离效果最优、峰形良好。同时本研究对流动相体系、体积流量及柱温进行系统筛选优化, 分别考察乙腈-0.1 mol/L 乙酸钠溶液 (7:93)、乙腈-0.1 mol/L 乙酸钠溶液 (5:95)、乙腈-0.1 mol/L 乙酸铵溶液 (7:93) 3 种流动相 A 体系 (均用乙酸调节 pH 值至 6.5), 0.6、0.8、1.0 mL/min 3 个流速梯度以及 30、35、40 °C 3 个柱温条件。最终确定最佳色谱条件为: 流动相 A 采用乙腈-0.1 mol/L 乙酸钠溶液 (用乙酸调节 pH 值至 6.5) (7:93)、流动相 B 采用乙腈-水 (4:1), 体积流量 0.8 mL/min, 柱温 40 °C, 该条件下各目标色谱峰分离度佳、基

线稳定, 可满足多批次样品的指纹图谱分析与定量检测要求。

基于优化后的 HPLC 检测方法, 本研究完成 32 批多基原文蛤肉样品的指纹图谱构建与相似度分析。结果显示, 各基原内部所有样品相似度均大于 0.95, 提示单一基原文蛤肉样品化学成分组成稳定、批次一致性良好; 不同基原样品对照图谱相似度介于 0.862~0.966, 表明文蛤、琴文蛤、青蛤 3 个基原药材整体化学轮廓具有较高相似性, 共有性和度上提示 3 种基原存在混用入药的潜在可能, 但其入药混用的科学性与合理性仍有待更多研究予以佐证。本研究引入 CA、PCA 及 OPLS-DA 开展多维度化学模式识别研究, 结果显示 32 批样品可聚为 3 类, 各基原样品各自独立聚类, 说明 3 个基原文蛤肉存在一定的成分含量差异, 这可能与物种来源不同有关。上述结果为筛选适用于 3 个基原共用的潜在 Q-Marker 提供了数据支撑。

本研究整合 HPLC 指纹图谱、化学模式识别、网络药理学及分子对接技术, 系统筛选适用于 3 个基原文蛤肉的潜在 Q-Marker。从可测性层面分析, 谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸和丙氨酸为 3 个基原文蛤肉共有特征成分, 在全部 32 批样品中均可稳定检出, 且本研究建立的 HPLC 定量方法灵敏度、稳定性、重复性良好, 可实现上述 5 种氨基酸的精准定量, 满足 Q-Marker 共有性和可测性的基本要求。从有效性层面分析, 网络药理学结果显示 5 种共有氨基酸可靶向作用于 GOT2、GATM、SRC 等 9 个核心靶点, 上述靶点主要富集于生长激素的合成、分泌与作用通路、甲状腺激素信号通路、T 细胞受体信号通路及神经营养信号通路, 主要涉及内分泌调节、免疫调控、神经调节等生物学过程。分子对接结果显示, 5 种氨基酸与对应核心靶点结合能介于 -3.3~-6.1 kcal/mol, 提示具有一定程度的结合亲和力, 但整体结合强度偏弱至中等。上述靶点与通路提示可能参与文蛤肉抗肿瘤、抗氧化、神经保护、能量代谢调节等相关生物学过程, 但其与文蛤肉传统功效的关联尚需实验验证。综合可测性、共有性及预测性药效分析结果, 谷氨酸、甘氨酸、牛磺酸、精氨酸和丙氨酸可作为多基原文蛤肉的潜在 Q-Marker。本研究未涉及 Q-Marker 所强调的“特有性”和“溯源性”, 尚需后续进一步研究。

综上所述, 本研究融合 HPLC 指纹图谱、模式

识别、网络药理学与分子对接多维技术体系, 针对文蛤、琴文蛤、青蛤 3 个基原文蛤肉开展 Q-Marker 筛选与定量研究, 筛选得到 5 个多基原共用潜在 Q-Marker, 建立了适用于多基原文蛤肉的通用 HPLC 定量检测方法。本研究不仅为多基原文蛤肉药材的质量控制、品质评价与质量标准提升提供了参考依据, 也为海洋中药材“同药多源”品种的差异化鉴别、共性 Q-Marker 筛选及规范化质量评价提供了研究思路与技术参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 叶橘泉. 现代实用中药 [M]. 上海: 千顷堂书局, 1952: 56.
- [2] 林吕何. 广西药用动物 [M]. 南宁: 广西人民出版社, 1976: 56.
- [3] 福建省中医药研究所. 福建药物志 (第三册) [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1992: 569.
- [4] 张金鼎. 海洋药物与效方 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1998: 58.
- [5] 刘淑兰. 中国动物药用研究与临床应用 第 1 册 [M]. 哈尔滨: 黑龙江人民出版社, 2006: 78.
- [6] 管华诗, 王曙光. 中华海洋本草图鉴 (第 2 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 1253.
- [7] 邓家刚, 侯小涛, 郝二伟. 海洋中药学 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2018: 89.
- [8] 薛琦. 海洋中药文蛤肉化学成分、药理活性及质量控制研究进展 [J]. 中国海洋药物, 2025, 44(5): 70-76.
- [9] 李泽宇, 郝二伟, 李卉, 等. 抗肿瘤作用的海洋中药 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4527-4544.
- [10] 严晓丹, 钱建琰, 许泓瑜, 等. 文蛤不同极性提取物对糖尿病小鼠降血糖作用的研究 [J]. 中国海洋药物, 2015, 34(5): 71-76.
- [11] 惠珍珍, 李娜, 王晓萱, 等. 文蛤免疫活性肽酶解条件的优化及其活性研究 [J]. 中国食品学报, 2023, 23(11): 161-169.
- [12] 叶蕾, 阎洁, 张文, 等. 文蛤寡肽对 RAW<sub>264.7</sub> 细胞的免疫调节作用 [J]. 水产学报, 2019, 43(2): 410-418.
- [13] 王进华, 柏彬彬, 邓婉菲, 等. 镉诱导文蛤鳃细胞凋亡和抗氧化生物标志物的响应 [J]. 生态毒理学报, 2022, 17(2): 413-423.
- [14] 胡大伟, 李恒, 蒋敏, 等. 文蛤酶解产物的抗氧化活性评价及其组成分析 [J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(12): 207-214.
- [15] 袁尔东, 沈佳奇, 任娇艳. 文蛤多肽的制备及抗氧化活性的研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(23): 15-20.
- [16] 高梅, 曹冲, 王功霞, 等. 文蛤肉水解液的致突变性 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(5): 521-525.
- [17] 赵智行, 宋春勇, 蒋溶, 等. 皱肋文蛤呈味物质水提与分段酶解工艺优化及其特性差异 [J]. 广东海洋大学学报, 2025, 45(3): 105-114.
- [18] 田砚敏, 王鸿霞, 刘保忠. 文蛤 (*Meretrix petechialis*) 多种游离氨基酸含量的综合评价 [J]. 海洋科学, 2024, 48(7): 90-98.
- [19] 李晓英, 董志国, 阎斌伦, 等. 青蛤与文蛤的营养成分分析与评价 [J]. 食品科学, 2010, 31(23): 366-370.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Zhang T, Bai G, Liu C. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 84-86.
- [23] 李媛媛, 李天娇, 王帅, 等. 基于 HPLC 法结合多维度判别的不同产地夏枯草各部位潜在质量标志物研究 [J]. 中草药, 2026, 57(5): 1864-1876.
- [24] 刘月恒, 戴国梁, 邵雪文, 等. 复方薤白胶囊质量标志物的可测溯源标准研究 [J]. 中国药房, 2026, 37(4): 444-449.
- [25] 陈巧巧, 唐皓, 王芬, 等. 基于 UHPLC-QTRAP-MS/MS 结合网络药理学探讨不同厂家龟甲胶中氨基酸含量差异及其抗骨质疏松的潜在机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(12): 2154-2167.
- [26] 周婷, 陈琦, 张静, 等. 柱前衍生-高效液相色谱法测定雪茄烟叶中 16 种游离氨基酸的含量 [J]. 中国农学通报, 2025, 41(34): 129-136.
- [27] Tsochatzis E D, Begou O, Gika H G, et al. A hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometry method for amino acid profiling in mussels [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1047: 197-206.

[责任编辑 时圣明]