

基于网络药理学探讨雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的作用机制

陈 玉¹, 薛贝贝¹, 彭晓华¹, 李建保², 田金娜^{2*}

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的作用机制。**方法** 通过文献检索雷公藤多苷片的主要化学成分, 采用 TCMSPP、SwissTargetPrediction 数据库查找其对应靶点, 在 OMIM、DrugBank、GeneCards、TTD 数据库中 得到哮喘相关靶点, 预测雷公藤多苷片作用于哮喘的潜在靶点, 构建蛋白互作网络及“化合物-靶点”网络, 对核心靶点进行 GO 和 KEGG 分析, 最后对预测靶标与其对应的成分进行分子对接验证。**结果** 获得雷公藤多苷片主要化学成分 22 种, 对应靶点 691 个, 筛选出与哮喘相关靶点 379 个, 包括 PIK3CA、APP、FPR2、CASR 等 9 个关键靶点。KEGG 分析得到与哮喘相关性较大的通路有 6 条, 包括 PI3K/Akt、MAKP、Ras、cAMP、Calcium 和 Chemokine 信号通路。**结论** 雷公藤多苷片可能通过 PIK3CA、APP、FPR2 等关键靶点干预 PI3K/Akt、MAKP 等信号通路对哮喘气道炎症反应和 气道重塑等过程产生影响。

关键词: 雷公藤多苷片; 支气管哮喘; 网络药理学; PI3K/Akt 信号通路; MAKP 信号通路

中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)07-2409-06

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 07. 053

支气管哮喘简称哮喘, 是一种由多种细胞和细胞组分参与的慢性气道炎症和 气道高反应性为特征的异质性疾 病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现, 伴有可变的呼气气流受限, 常在夜间或凌晨发作或加剧^[1]。全球大约已有 3 亿哮喘患者, 其中我国约有 3 000 万人罹患哮喘^[2-3]。哮喘属于中医“哮病”“喘证”等范畴, 病因为宿痰内伏于肺, 其病机为痰气搏结, 壅阻气道, 肺气宣降功能失常。

雷公藤多苷作为雷公藤多苷片的主要成分, 是一种从雷公藤根提取精制而成的脂溶性混合物, 有“中草药激素”之称, 具有抗炎、免疫抑制或免疫调节、抗肿瘤等作用, 为我国首先研究利用的抗炎免疫调节中草药^[4]。有研究发现, 雷公藤多苷片可能通过调节免疫平衡、减轻气道重塑和 气道炎症等途径治疗哮喘^[5-6]。目前雷公藤多苷片治疗哮喘的具体作用机制尚不明确, 而网络药理学是基于系统生物理论构建“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络, 综合地观察药物对疾病网络的干预与影响, 其整体性、系统性特点与中药及其方剂的多成分、多途径、多靶点协同作用的原理相似^[7], 故本实验将对雷公藤多苷片治疗哮喘的作用机制进行网络药理学研究。

1 材料与方法

1.1 主要活性成分及靶点筛选 在中国知网、万方数据知识服务平台检索已发表文献, 查询雷公藤多苷片的主要化学成分及其理化性质, 并在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载其主要化学成分的结构式 (. sdf 格式)、Smiles 化学式。根据“类药五原则”^[8] 筛选主要活性成分, 即相对分子质量 (MW) ≤500, 氢键给体 (Hdon) ≤5, 氢键受体 (Hacc) ≤10, 脂水分 配系数 (X logP) ≤5, 可旋转键 (RBN) <10。在 TCMSPP 数据库 (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)、SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中分别检索化学成分对应的人体作用靶点, 预测化合物对应的靶蛋白。使用 DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库将靶点蛋白名称转换为基因名, 并剔除重复、非人源、未经验证靶点。

1.2 疾病靶点筛选 以“asthma”“bronchial asthma”为关键词, 分别在 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、TTD 数据库 (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中进行检索, 并将 4 个数据库所得靶点合并, 删除重复靶点。

1.3 筛选药物与疾病的交集靶点 将雷公藤多苷片靶点、哮喘相关靶点导入 Venny 2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 在线分析工具, 得到交集靶点, 即雷公藤多苷片作用于哮喘的潜在靶点。

1.4 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络 将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>) 构建 PPI 网络, 以“Homo sapiens” (人) 为生物研究物种,

收稿日期: 2021-12-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81574027); 成都中医药大学附属医院科研能力提升“百人计划” (20-Q16)

作者简介: 陈 玉 (1997—), 女, 硕士生, 研究方向为小儿肺系疾病防治。Tel: 18884367570, E-mail: 2020KS120@stu.cdutcm.edu.cn

* **通信作者:** 田金娜, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为小儿肺系疾病防治。Tel: 18508109516, E-mail: tianjinna@cdutcm.edu.cn

设定“highest confidence”(>0.9),并隐藏游离节点(hide disconnected nodes in the network),得到蛋白互作关系图,并将结果以.TSV 格式导出。

1.5 筛选核心靶点 将“1.4”项下所得.TSV 文本导入 Cytoscape 3.7.2 软件,采用内置 Network Analyzer 系统分析拓扑属性,根据 Dgree 值≥2 倍中位数筛选出核心靶点,再采用 ctyoNCA 工具筛选出药物作用于疾病的关键靶点。

1.6 构建“活性成分-靶点”网络 将核心靶点及其所属活性成分信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件中构建“活性成分-核心靶点”网络,预测雷公藤多苷片治疗哮喘的主要活性成分与靶点网络关系图。

1.7 GO 功能、KEGG 通路富集分析 将雷公藤多苷片作用于哮喘的潜在靶点(即交集靶点)导入 metascape (https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1) 数

据库,以“Homo sapiens”(人)为生物研究物种,进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析。

1.8 分子对接验证 分别在 PDB 数据库(http://www1.rcsb.org/)、PubChem 数据库中下载待测靶点蛋白 3D 结构、化合物 2D 结构,再以 PyMOL 软件对蛋白进行去水、去磷酸根等操作,然后利用 AutoDockTools、AutoDock Vina 软件进行分子对接。

2 结果

2.1 雷公藤多苷片主要化学成分及靶点的筛选 通过文献检索,共获得雷公藤多苷片中化学成分 63 种^[9-12]。根据“类药五原则”筛选出主要化学成分 22 种,见表 1。在 TCMSP、SwissTargetPrediction 数据库检索主要化合物对应的靶蛋白,删除重复靶点后共 724 个,利用 UniProt、DrugBan 数据库,将 691 个靶点名称转换为基因名。

表 1 雷公藤多苷片主要活性成分信息

化合物	分子式	相对分子质量	X logP	Hdon	Hacc	RBN
triptolide	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.4	0.2	1	6	1
tripterifordin	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318.4	3.8	1	3	0
triptonoterpenol	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	346.5	4.2	2	4	3
neotripterifordin	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318.4	3.8	1	3	0
triptoquinone B	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	330.4	2.7	1	4	2
triptonoditerpenic acid	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	344.4	4.5	2	4	3
triptophenolide	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	312.4	4.0	1	3	1
triptinin B	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	314.4	4.5	2	3	2
triptonoterpene methyl ether	C ₂₁ H ₃₀ O ₃	330.5	4.8	1	3	2
celafurine	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₃	369.5	1.6	2	4	2
celabenzine	C ₂₃ H ₂₉ O ₂ N ₃	379.5	2.6	2	3	2
celacinnine	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N ₃	405.5	3.0	2	3	3
tripterinin	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	334.4	2.4	2	4	0
triptoquinone A	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	328.4	3.0	1	4	2
tripliolide	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.4	-0.9	2	7	1
triptonide	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	358.4	0.7	0	6	1
triptoquinone H	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	314.4	3.4	0	3	1
tripliolide	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	378.4	-0.8	3	7	1
triptohairic acid	C ₂₁ H ₂₈ O ₃	328.4	4.8	1	3	3
triptobenzene H	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	344.4	4.5	2	4	3
triptonolide	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	326.4	3.5	1	4	1
triptobenzene A	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	316.4	4.2	2	3	2

2.2 哮喘相关靶点及交集靶点筛选 在 OMIM、DrugBank、TTD、Genebank 数据库中得到哮喘相关靶点,删除重复值后共得到 3 354 个,与 691 个雷公藤多苷片靶点导入 Venny 2.1 在线分析工具,得到 379 个交集靶点,见图 1。

雷公藤多苷片 哮喘靶点

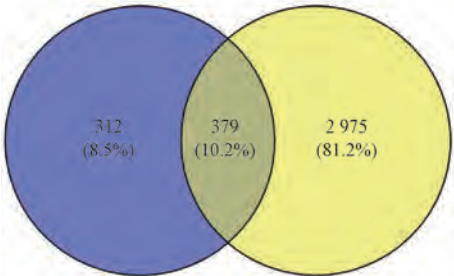


图 1 雷公藤多苷片靶点、哮喘靶点韦恩图

2.3 PPI 网络构建及核心靶点筛选 将交集靶点导入 STRING 11.0 数据库后得到 PPI 网络,见图 2,结果以“.TSV”格式导出。将文本导入 Cytoscape 3.7.2 软件,利用 Network Analyzer 分析潜在作用靶点的拓扑属性,根据 Degree 值≥26 (2 倍中位数)筛选出 114 个核心靶点。再利用内置 cytoNCA 工具,根据大于 Degree 值、Betweenness 和 Closeness 的中位数,预测出雷公藤多苷片作用于哮喘的关键靶点有 9 个,包括 PIK3CA、APP、FPR2、CASR、BDKRB2、BDKRB1 等,具体见表 2。

2.4 雷公藤多苷片“活性成分-核心靶点”网络图 将 114 个核心靶点及其对应化学成分信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件,得到活性成分-核心靶点网络图,见图 3。化合物节点越大,表明可结合的靶点越多;靶点节点越大,表明其被结合的化合物越多。

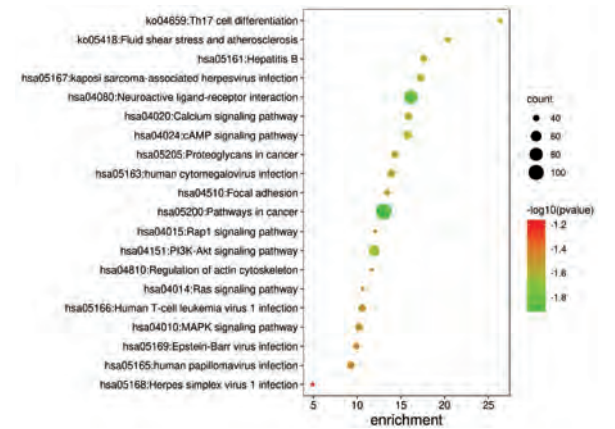


图 5 KEGG 通路富集分析

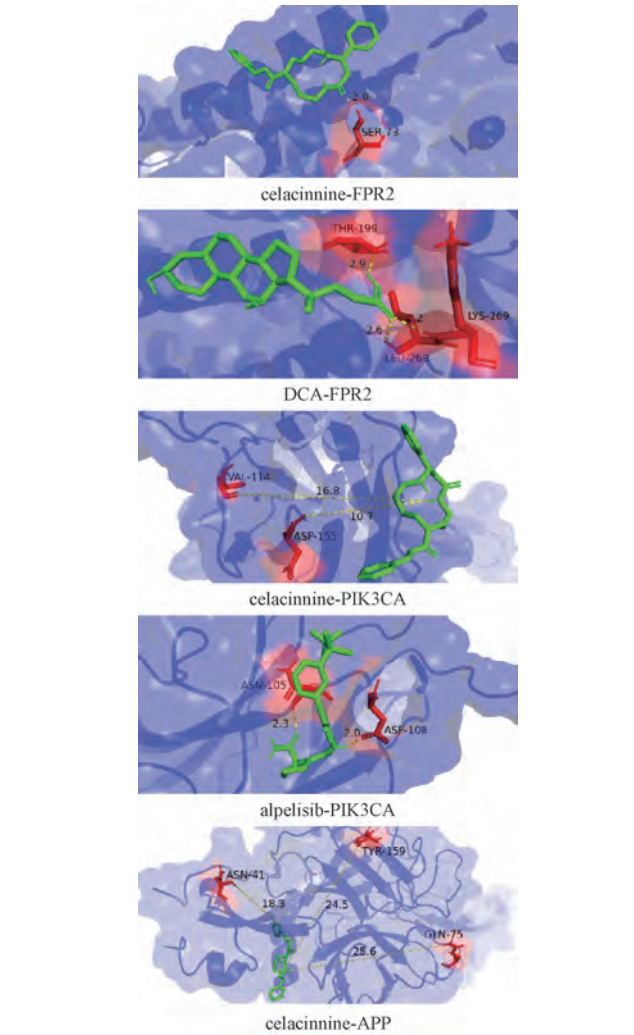
性^[13]。由表 3 可知，化合物与前四靶点的结合能力均小于 -5 kcal/mol，提示有较好的结合活性，其中 Celacinnine 成分与 FPR2 的最强，并且与 PIK3CA、APP 也有较强的结合活性，分别为 -9、-7、-8.9 kcal/mol。

化合物	PIK3CA	APP	FPR2	CASR
triptolide	-6.3	-7.4	-7.1	-6.5
tripterifordin	-6.4	-7.0	-6.8	-6.5
triptonoterpenol	-5.5	-6.5	-6.3	-6.0
neotripterifordin	-6.4	-8.7	-7.0	-6.2
triptoquinone B	-5.6	-8.2	-7.9	-5.9
triptonoditerpenic acid	-5.8	-7.5	-6.7	-6.1
triptophenolide	-6.6	-8.2	-7.7	-6.5
triptinin B	-6.0	-8.0	-6.5	-6.3
triptonoterpene methyl ether	-5.7	-6.6	-6.5	-5.9
celafurine	-5.9	-8.3	-6.8	-6.5
celabenzine	-6.0	-6.5	-7.0	-6.4
celacinnine	-7.0	-8.9	-9.0	-6.9
tripterinin	-6.2	-7.2	-8.5	-6.4
triptoquinone A	-6.5	-8.6	-6.9	-6.9
triptiolide	-6.9	-7.3	-7.0	-6.6
triptonide	-6.6	-7.6	-6.8	-7.0
triptoquinone H	-6.3	-8.0	-8.6	-6.2
triptiolide	-6.3	-7.4	-6.6	-6.3
triptohairic acid	-5.9	-8.5	-7.1	-6.4
triptobenzene H	-6.0	-7.8	-7.0	-6.1
triptonolide	-6.8	-8.7	-7.0	-6.6
triptobenzene A	-5.8	-7.7	-6.4	-6.5

脱氧胆酸（deoxycholic acid，DCA）可抑制 FPR、FPRL1 受体的活化^[14]，将 DCA 与 FPR2 进行对接时结合能力为 -6.6 kcal/mol。Alpelisib（BYL719）是一种选择性 PI3Kα 抑制剂，对 PIK3CA 突变有效而抑制 PI3K/Akt 通路^[15]，将 Alpelisib 与 PIK3CA 进行分子对接，其结合能力为 -7 kcal/mol。将上述 5 个对接结果进行可视化，见图 6。

3 讨论

本研究发现，雷公藤多苷片作用于哮喘的关键靶点有 PIK3CA、APP、FPR2、CASR、BDKRB2、BDKRB1、CXCL8、CXCR4、S1PR1 等，其中 PIK3CA 是 PI3K 通路的



注：蓝色表示靶蛋白，绿色表示化合物，红色表示靶蛋白残基，黄色虚线表示连接化合物和残基的氢键。

图 6 分子对接图

核心成分，可能与气道平滑肌增生有关^[16]。有研究发现，APP 是体内炎症反应、免疫反应、凝集反应及组织损伤、修复等生物过程中的重要物质，广泛表达于全身细胞，迄今为止主要用于研究阿尔茨海默病，在血管炎症中起核心作用，可激活内皮细胞和巨噬细胞中的一系列促炎事件^[17-18]。FPR2 是 FPR 趋化受体家族成员，可以介导免疫调节、炎症因子分泌、细胞趋化和细胞粘附，在炎症过程中可被不同受体激活，发挥抗炎或促炎反应^[19-21]，故推断 APP 与 FPR2 均可能参与气道炎症。有研究发现，激活 CASR 可能激活 MAPK 通路，降低 NF-κB 启动子活性和 TNFα 的分泌；而抑制 CASR 表达可能促进血管重构和激活 PI3K/Akt 通路^[22-25]，故推断 CASR 可能参与哮喘气道炎症反应和气道重塑。激肽组的药理活性肽是炎症的主要介质，通过激活 BDKRB1 和 BDKRB2 两个受体发挥其生物作用^[26]。BDKRB1 在炎症过程中被细胞因子上调，在维持心血管稳态、炎症等生理学进程中起着非常重要的作用^[27]，而 BDKRB2 广泛分散在身体的大部分组织中，主要通过增加产生和释放一氧化氮产物来调节血管舒张和炎症反

应^[28]，故 BDKRB1 和 BDKRB2 均可能参与哮喘的炎症反应。趋化因子是引起炎性细胞迁移的最直接、最迅速的效应因子，CXCL8 和 CXCR4 均为趋化因子 CXC 家族成员，参与气道炎症反应。其中 CXCL8 主要是由肺巨噬细胞和气道上皮细胞产生，通过对中性粒细胞的趋化作用从而调节炎症反应^[29]；而 CXCR4 为 CXCL12 的特异性受体，构成 CXCL12/CXCR4 通路，参与哮喘慢性炎症，气道高反应性，嗜酸性粒细胞浸润的发生发展，并且与免疫反应存在一定相关性^[30]。有研究发现，T 淋巴细胞表面表达的 S1PR1 受到外周循环中高水平的 S1P 吸引，导致淋巴组织向外周循环逐渐迁移，从而介导炎症反应^[31]，可能参与哮喘的炎症反应。

KEGG 富集分析发现与哮喘相关通路有 6 条，其中 PI3K/Akt 信号通路与气道炎症反应、气道高反应性、气道平滑肌增殖和气道重塑有关^[32]；MAKP 信号通路与哮喘气道炎症和气道重塑相关，通过调控免疫/炎症细胞和气道结构细胞，引起气道高反应和气道重塑，造成 Th1/Th2 免疫应答失衡，最终诱发支气管哮喘^[33]。Ras 信号通路主要由 MAPK、PI3K-Akt、Gal GEF 信号通路等共同组成^[34]，且 Ras-MAPK 信号通路在哮喘气道重塑早期发挥重要作用^[35]。有研究发现，cAMP 信号通路可能通过调节气道炎症反应影响哮喘^[36]。钙离子信号通路是气道上细胞重要的离子通道之一，在调节气道支气管平滑肌的收缩和对炎症介质细胞因子的释放方面有着重要作用，可能参与气道慢性炎症、气道高反应性以及气道重塑^[37]。有实验发现，趋化因子信号通路与炎症反应有关，可能通过调节气道炎症来防治哮喘^[38]。

综上所述，雷公藤多苷片可能通过 PIK3CA、APP、FPR2 等关键靶点干预 PI3K/Akt、MAKP 等信号通路对哮喘气道炎症反应和气道重塑等过程产生影响。但本研究主要基于多个数据库进行分析筛选，可能与雷公藤多苷片治疗哮喘的实际过程有所区别，故后期仍需进行动物模型实验和细胞生物学实验进行验证。

参考文献：

[1] 鲍一笑,陈爱欢,符 州,等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3): 167-181.

[2] 刘传合,陈育智. 儿童哮喘流行病学及防治现状分析[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(11): 809-811.

[3] 林江涛,沈华浩,周 新,等. 我国支气管哮喘防治 60 年回顾与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(12): 907-910.

[4] 姚骥如,孙 莹,罗顺葵,等. 雷公藤多苷的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(3): 179-182.

[5] 张 炜,崔曼丽,邬 磊,等. 雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(1): 79-83.

[6] 郭志宏,杜永成,许建英. 雷公藤多苷对哮喘大鼠气道转

化生长因子-β₁ mRNA 和Ⅲ型胶原表达的影响[J]. 中国药物与临床,2008,8(5): 379-381; 426.

[7] 张彦琼,李 梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6): 883-892.

[8] 田 盛. 基于中药资源的计算机辅助药物分子设计[D]. 苏州: 苏州大学,2014.

[9] 李明侯,侯继芹,韦丹丹,等. HPLC-QTOF-MS 法鉴别雷公藤多苷工艺残渣中的化学成分[J]. 中国药科大学学报,2015,46(6): 689-695.

[10] 章欣怡,辛贵忠,刘建群,等. 基于 UPLC-QTOF/MS 技术鉴定雷公藤多苷片中的化学成分[J]. 中医药学报,2020,48(9): 12-20.

[11] 袁薪蕙,王保和,杜 犀. 雷公藤多苷片治疗肾病综合征作用机制的网络药理学研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(11): 3209-3214.

[12] 郭建龙,刘利民,江振洲,等. 原料雷公藤多苷的化学成分研究[J]. 现代中药研究与实践,2011,25(4): 41-44.

[13] 周昊言,孙若岚,季千惠,等. 基于网络药理-分子对接解析川芎-赤芍药对干预脑缺血的作用机制[J]. 中国中药杂志,2021,46(12): 3007-3015.

[14] 程希远,王明伟. 甲酰胺受体研究进展[J]. 生命科学,2004,16(3): 154-159.

[15] 董 超,陈 印,张洪涛. PI3K 抑制剂在肺癌治疗中的研究进展[J]. 重庆医学,2019,48(16): 2834-2837.

[16] Hu R, Pan W, Fedulov A V, *et al.* MicroRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation *via* direct targeting of the PI3 kinase pathway[J]. *FASEB J*, 2014, 28(5): 2347-2357.

[17] 李守业,朱 妍,焦 悦,等. 阿尔采末病 APP 分泌酶及其靶向干预研究进展[J]. 中国药理学通报,2011,27(10): 1349-1353.

[18] Van De Parre T J, Guns P J, Fransen P, *et al.* Attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice lacking amyloid precursor protein[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 54-58.

[19] 赵慎之,黄贤苹,项慧秋,等. 甲酸基肽受体 2 抑制滋养细胞增殖侵袭功能的机制[J]. 温州医科大学学报,2018,48(8): 552-556.

[20] 董 微,尹利荣. LXA4 及其受体 FPR2 在不同母胎组织中表达水平的研究现状[J]. 天津医科大学学报,2017,23(6): 573-575.

[21] Cattaneo F, Parisi M, Ammendola R. Distinct signaling cascades elicited by different formyl peptide receptor 2 (FPR2) agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 7193-7230.

[22] 闫 敏,郭 津,宋 琳,等. 远隔缺血后处理对缺氧缺血性脑病大鼠 CaSR 表达和 Akt/Pi3k 通路的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2019,27(4): 392-396.

[23] 张怡文,郭 津,闫 敏,等. 钙敏感受体在无镁细胞外液中的表达及其与丝裂原活化蛋白激酶通路的关系[J]. 医学研究生学报,2018,31(8): 795-799.

[24] Qu Y Y, Hui J, Wang L M, *et al.* Reduced expression of the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is associated with activation of the renin-angiotensin system (RAS) to promote

vascular remodeling in the pathogenesis of essential hypertension [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0157456.

[25] Kelly J C, Lungchukiet P, Macleod R J, *et al*. Extracellular calcium-sensing receptor inhibition of intestinal EpithelialTNF signaling requires CaSR-mediated Wnt5a/Ror2 interaction[J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 17.

[26] 施 犇, 陈 烁, 赵建宁. 缓激肽 B2 受体基因多态性+9/-9bp 对骨关节炎患者血清 NO 产物水平的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 14-19.

[27] Goncalves-Zillo T O, Pugliese L S, Sales V M T, *et al*. Increased bone loss and amount of osteoclasts in kinin B1 receptor knockout mice[J]. *J Clinl Periodontol*, 2013, 40(7): 653-660.

[28] 申 晶, 苗俊秋, 高丽娟, 等. 肥胖大鼠经 Roux-en-Y 胃旁路术减重后脂肪组织差异基因表达的生物信息学分析[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4): 433-438.

[29] 张 珣, 唐 莎, 袁 琳, 等. 气道上皮趋化因子与肺部炎症反应的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(21): 3277-3282.

[30] 王锦聪, 俞万钧, 王华英. CXCL12/CXCR4 通路在气道炎症性疾病发病机制中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1591-1593; 1597.

[31] 张 瑶, 李作孝. S1PR1 基因慢病毒转染对 EAE 小鼠调节性 T 细胞及 IL-17、IFN- γ 水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(11): 1305-1309.

[32] 李 鑫, 刘圆圆, 张才擎. IL-27 通过 PI3K/Akt 通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 798-803.

[33] 武明云, 虞坚尔, 薛 征, 等. 基于 MAPK 信号通路的中药治疗支气管哮喘的实验研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2): 86-91.

[34] 赖菲菲, 孙治中, 黄勇智, 等. 基于网络药理学探讨麻黄治疗儿童哮喘作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 211-217.

[35] 宋立强, 戚好文, 郎 兵, 等. Ras-MAPK 信号转导系统在哮喘气道重塑中的作用[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(13): 1158-1160.

[36] 张 磊. 基于网络药理学的郁金治疗哮喘的作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(1): 61-67.

[37] 邱 宇, 黄 玲. 钙离子通道对支气管哮喘影响的研究进展[J]. 中华哮喘杂志 (电子版), 2013, 7(2): 131-134.

[38] 张荣凯, 叶志强, 陈 琰, 等. 早期骨关节炎软骨下骨趋化因子信号通路的表达[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(11): 1925-1930.

基于 UPLC-QE-Orbitrap-MS 法的芪蛭降糖胶囊血清药物化学研究

史静超¹, 裴 科¹, 张维钺¹, 陈相君¹, 张淑蓉^{1*}, 柴 智^{2*}
(1. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619; 2. 山西中医药大学基础医学院, 山西 晋中 030619)

摘要: **目的** 对芪蛭降糖胶囊进行血清药物化学分析, 阐明其口服吸收后的入血成分。**方法** 采用 UPLC-QE-Orbitrap-MS 技术, 对芪蛭降糖胶囊醇提物、空白血清、含药血清进行对比分析, 根据精确分子量、分子式、碎片离子对比标准品及文献相关信息, 明确血中移行成分。**结果** 共鉴定并表征了 36 种成分, 包含 15 种原型成分、21 种代谢产物。原型成分包括酚酸类、环烯醚萜苷类、黄酮类、三萜皂苷类化合物, 代谢产物主要为原型成分发生羟基化、去羟基化、甲基化、去甲基化、乙酰化、硫酸酯化等反应得到的产物。**结论** 该方法快速、准确, 可用于鉴定芪蛭降糖胶囊的入血成分, 可为明确该制剂药效物质基础、提升其质量控制标准提供科学依据。

关键词: 芪蛭降糖胶囊; 血清药物化学; 原型成分; 代谢产物; UPLC-QE-Orbitrap-MS

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)07-2414-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.054

芪蛭降糖胶囊由黄芪、地黄、黄精、水蛭组成, 具有补气养阴、活血化瘀的功效, 可用于气阴两虚兼血瘀所致的消渴病, 证见口渴多饮、多尿易饥、倦怠乏力、自汗盗汗、面色晦暗、肢体麻木, 2 型糖尿病见上述证候者^[1]。

收稿日期: 2022-05-16

基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目 (YDZX20201400001483); 山西省科技厅应用基础研究计划项目 (201601D202108); 山西中医药大学科技创新团队项目 (2022TD1013, 2022TD2007)

作者简介: 史静超 (1986—), 女, 讲师, 从事中药物质基础及其药理机制研究。E-mail: 15834025042@139.com

* **通信作者:** 张淑蓉 (1962—), 女, 教授, 从事中药活性成分分析及其药效物质基础研究。E-mail: zhangsr62@163.com

柴 智 (1979—), 男, 教授, 从事中药方剂效用及其物质基础研究。E-mail: chaizhi008@126.com