

基于“五原则”结合蛛网模型辨析肺热止咳颗粒质量标志物

陈佳, 李伟, 刘征, 周文旭, 刘湘, 邢琪昌* (湘潭市中心医院, 湖南 湘潭 411100)

摘要: 目的 以质量标志物(quality markers, Q-Marker)“五原则”为指导, 结合质谱、网络药理学和蛛网模型等手段, 开展肺热止咳颗粒治疗咳嗽的 Q-Marker 研究。方法 采用液质联用技术辨析肺热止咳颗粒中主要化学成分; 检索 TCMSP 数据库收集肺热止咳颗粒处方中 11 味药材活性成分和对应靶点, 同时检索 GeneCards 数据库收集咳嗽相关蛋白编码基因, 构建药材-成分-靶点网络图, 根据靶点数对活性成分进行有效性赋值; 查阅药典和文献, 获得各味药材可测性成分; 基于配伍原则, 确定原药材在复方中的君臣佐使归属; 检索文献和 TCMSP 数据库筛选原药材特有性成分。结果 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 共鉴定肺热止咳颗粒中 43 个化学成分可“传递”至制剂中; 从 TCMSP 数据库中筛选获得 124 个活性化合物, 并作用于 120 个靶标, 其中 93 个靶标与咳嗽相关; 药典中载明定量方法的成分有 6 个; 复方中 11 味药材特有性成分 26 个; 另结合君臣佐使配伍规则和蛛网模式赋分规则为上述成分打分排序, 前 10 个成分分别为汉黄芩素、黄芩素、甘草查尔酮 A、川陈皮素、金合欢素、橙皮苷、甘草苷、对叶百部碱、 β -谷甾醇和高良姜素。结论 该 10 个成分可以作为肺热止咳颗粒的 Q-Marker。

关键词: 肺热止咳颗粒; 质量标志物; 五原则; 蛛网模式; 网络药理

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)21-2990-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224179

引用本文: 陈佳, 李伟, 刘征, 等. 基于“五原则”结合蛛网模型辨析肺热止咳颗粒质量标志物[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 2990-2997.

Discrimination of Quality Markers of Feire Zhike Granule Based on Five Principles Coupled with Cobweb Model

CHEN Jia, LI Wei, LIU Zheng, ZHOU Wenxu, LIU Xiang, XING Qichang* (Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To conduct a quality markers(Q-Markers) study on the treatment of cough with Feire Zhike granules based on the “five principles” of Q-Markers, combined with mass spectrometry, network pharmacology and cobweb model. **METHODS** Identification of the main chemical components in Feire Zhike granules by liquid mass spectrometry. The TCMSP database was searched to collect the active ingredients and corresponding targets of 11 herbs in the prescription of Feire Zhike granules. The GeneCards database was also searched to collect genes encoding cough-related proteins, and a herb-component-target network map was constructed. Assigning effectiveness to active ingredients based on the number of target sites. Check the pharmacopoeia and literature to obtain the measurable components of each herb. Determine the monarchial, ministerial and adjuvant attribution of the original herbs in the compound formula based on the principle of compatibility. The literature and TCMSP database were searched to screen the original herb for specificity components. **RESULTS** A total of 43 chemical components in the Feire Zhike granules were identified to be “delivered” to the formulation based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS. The 124 active compounds were obtained from the TCMSP database and acted on 120 targets, 93 of which were associated with coughing. There were 6 components in the pharmacopoeia that specify quantitative methods. A total of 26 endemic components were found in 11 herbs in the compound formula. In addition, the above components were ranked according to the compatibility rules of monarch and minister and the scoring rules of cobweb model. The top 10 components were wogonin, baicalein, licochalcone A, nobiletin, acacetin, hesperidin, liquiritin, tuberstemone, β -sitosterol and galangin, respectively. **CONCLUSION** The above 10 components can be identified as Q-Markers of Feire Zhike granules.

KEYWORDS: Feire Zhike granules; Q-Marker; five principles; cobweb model; network pharmacology

肺热止咳颗粒来源于湘潭市名老中医周泽泉的临床经验方桑苏汤, 原方由桑白皮、地骨皮、桔梗、紫菀、陈皮、百部、紫苏叶、芦根、黄芩、白前、甘草等 11 味药组成, 临床用于邪热蕴肺型咳嗽疗效显著。周泽泉医师认为肺热咳嗽是由于风热邪毒犯肺、肺卫失宣, 痰热内郁所致, 病位

基金项目: 湘潭市医学科研项目计划(2020xtyx-22); 湖南省中医药科研计划项目(2021169)

作者简介: 陈佳, 女, 硕士, 主管中药师 E-mail: 93532267@qq.com *通信作者: 邢琪昌, 男, 博士, 主管药师 E-mail: 67324457@qq.com

· 2990 · Chin J Mod Appl Pharm, 2023 November, Vol.40 No.21

中国现代应用药学 2023 年 11 月第 40 卷第 21 期

在肺,病因常以风、痰为致病因素,并入里化热,蕴结肺里,使清气不能宣发,是为咳嗽,故邪热郁闭于内而不能宣发为此病的基本病机,而此时肺热咳嗽多在热盛阶段,故治宜泄肺清热、宣肺止咳。通过调查回访发现,桑苏汤加减用于治疗肺热咳嗽总有效率为 87.5%。笔者所在课题组拟将其开发为颗粒剂,故有必要从质量标志物(quality markers, Q-Marker)角度筛选质控指标,优化制剂工艺。

中药 Q-Marker 是刘昌孝院士在 2016 年提出中药质量评价与质量控制的核心概念,从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、成分可测性以及复方配伍环境 5 个方面,即“五原则”阐释中药质量的本质特征和属性^[1]。蛛网模式源于雷达图,是一种应用较为广泛的多指标综合评价方法^[2]。本研究拟基于“五原则”综合辨析肺热止咳颗粒的质量标志物,并构建蛛网图,以期构建肺热止咳颗粒的质量溯源和全程控制的评价体系,为肺热止咳颗粒的制剂工艺改良和质量控制提供依据。

1 仪器与试剂

Ultimate 3000 超高压液相色谱仪(美国 Thermo 公司);AB SCIEX 5 600 QTOF 高分辨质谱(美国 AB SCIEX 公司);Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm)。甲醇、乙腈均为色谱纯,购自美国 Merck 公司;甲酸(分析纯,上海安谱科学仪器有限公司);水为超纯水。

肺热止咳颗粒由湘潭市中心医院药学部自制(批号:211110)。

2 方法和结果

2.1 基于“传递与溯源”原则辨析肺热止咳颗粒潜在 Q-Marker

查阅相关文献从 11 味原料药材中共收集 1 400 余种化合物,其中桑白皮^[3]中含有 100 多种化合物,主要包括黄酮类、萜类和生物碱等其他类化合物。地骨皮^[4]研究较多的成分有生物碱类和有机酸类,共计 170 多种。黄芩^[5]中发挥药理作用的成分主要为黄酮类、苯丙素类和甾体类,共辨识出 120 多种化合物。现代研究表明中药桔梗^[6]中主要含有三萜皂苷、黄酮和酚酸类物质,共计 100 余种。陈皮^[7]中则以黄酮、生物碱和萜类与挥发油为主,迄今已报道的化学成分有 200 多种。

紫菀^[8]中主要分离得到 60 多种化学成分,大体分为萜类及其皂苷、香豆素类和黄酮类等。柳伙雯等^[9]根据文献总结出白前中 196 种化合物,主要包括 82 种 C21 甾体皂苷、82 种挥发油成分和部分三萜和黄酮类成分。百部^[10]中以生物碱成分为主。紫苏叶^[11]是紫苏的重要药用部位,国内外学者已从中分离鉴定出了百余种化学成分,可大致分为挥发油类、黄酮类、酚酸类、花色苷类、多糖类、三萜类、甾体类化合物等。芦根^[12]中糖类含量较高,约含 51%的多糖,此外还含有 60 多种黄酮类、蒽醌类、酚类、甾体类、小分子酚酸以及挥发性成分等成分。甘草^[13]主要含有黄酮、三萜、苯丙素、多糖等成分,迄今为止,已从乌拉尔甘草中分离得到 244 个化合物。

本研究基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 鉴定肺热止咳颗粒的化学成分。通过 Scifinder 数据库及相关文献检索,建立肺热止咳颗粒中所含化学成分的化学名称、分子式、相对分子质量及一级碎片等信息数据库。利用 Peakview 软件,根据一级质谱、二级质谱及裂解规律共鉴定了肺热止咳颗粒中 43 个化合物,主要包括黄酮类、生物碱类及三萜类化合物等。肺热止咳颗粒的(-)ESI-MS 和(+)ESI-MS 的质谱总离子流图见图 1。原药材中含有的化合物有 43 个可以“传递”到制剂中,具体信息见表 1。

2.2 基于成分特有性筛选肺热止咳颗粒潜在的 Q-Marker

专属性成分的选择依据包括成分是否为该中药品种特有、是否能达到准确定量的要求、是否为活性成分等。

桑白皮为桑科植物桑(*Morus alba* L.)的干燥根皮,其化学成分以黄酮类化合物种类最多,含量最高,是桑白皮发挥药效作用的主要成分。其特征性成分包括桑辛素、桑皮苷 A、桑黄酮 G、桑黄酮 H、桑根酮 C、桑根酮 D 等^[3]。

地骨皮为茄科植物枸杞(*Lycium chinense* Mill.)或宁夏枸杞(*Lycium barbarum* L.)的干燥根皮,以地骨皮甲素、地骨皮乙素为特征成分,具有降压、降糖、抗菌、神经元保护和修复、抗氧化等作用^[4]。

黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根,主要含有黄酮类成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、降血压等多种现代药理活性,其特征性成分为黄芩素、黄芩苷和汉黄芩素等^[5]。

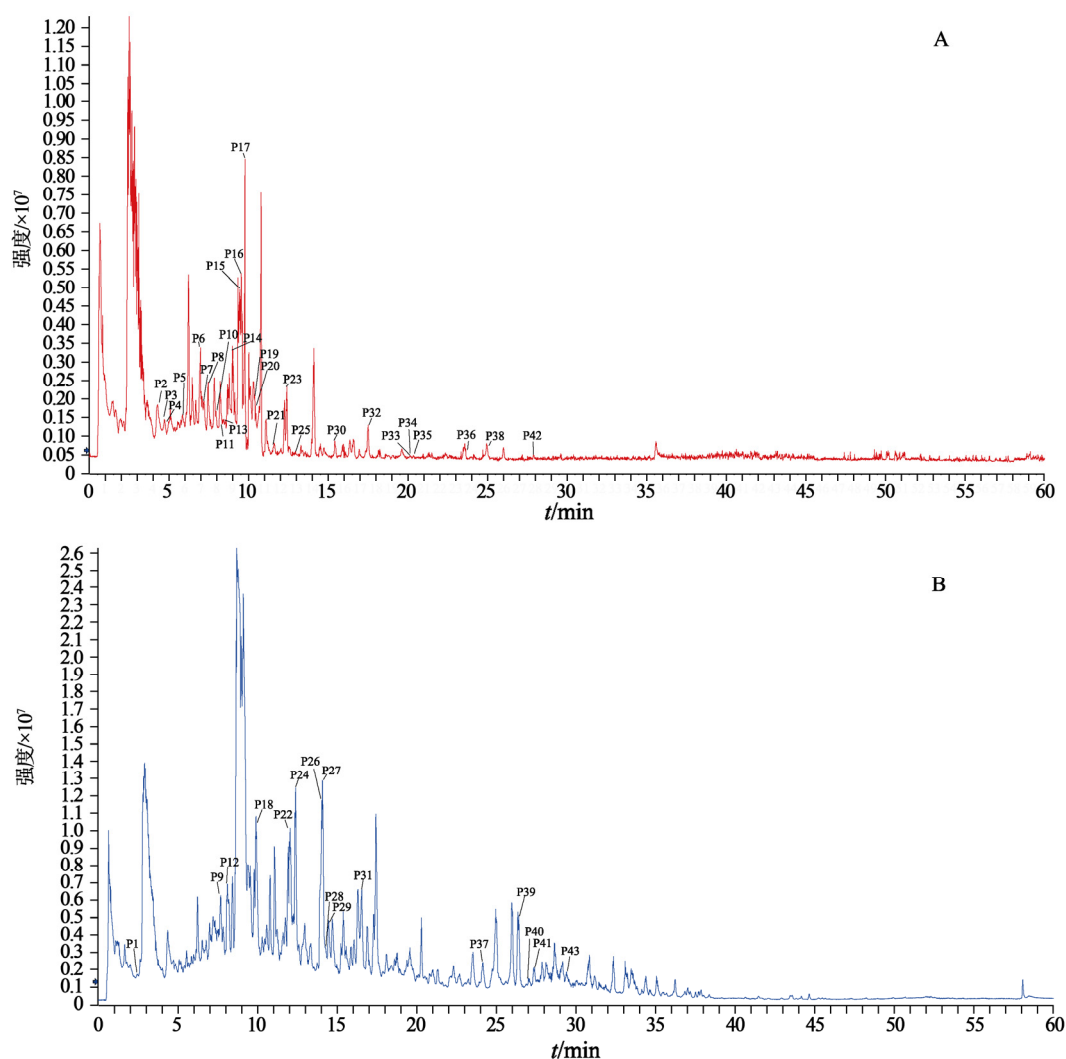


图1 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 检测肺热止咳颗粒的总离子流图
A-负离子模式; B-正离子模式。

Fig. 1 Total ion flow diagram of Feire Zhike granule detected by UHPLC-Q-TOF-MS/MS
A-negative mode; B-positive mode.

桔梗为桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 的干燥根, 具有祛痰、镇咳、抗炎、抗肿瘤、提高人体免疫力等广泛的药理活性, 主要药效成分为三萜皂苷, 其特征成分为桔梗皂苷 D^[6]。

陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮, 黄酮和生物碱是其主要成分, 其中橙皮苷、川陈皮素和二氢川陈皮素为其特征性成分, 具有减弱或消除氧自由基、减少炎症损伤, 改善微循环等药理作用^[7]。

紫菀为菊科植物紫菀 *Aster tataricus* L. f. 的干燥根和根茎, 是止咳化痰要药, 其主要成分为萜类及其皂苷, 其中紫菀酮为其主要特征性成分^[8]。

白前是萝藦科植物柳叶白前 *Cynanchum stauntonii* (Decne.) Schltr. ex Lévl. 或 芫花叶白前

Cynanchum glaucescens (Decne.) Hand.-Mazz. 的干燥根茎和根, 为治咳嗽降气之要药, 其化学成分复杂, 在目前已有的相关报道中, 白前苷 B 较具有代表性^[9]。

百部为百部科植物直立百部 *Stemona sessilifolia* (Miq.) Miq.、蔓生百部 *Stemona japonica* (BL.) Miq. 或对叶百部 *Stemona tuberosa* Lour. 的干燥块根。生物碱是其主要药效成分, 其中对叶百部碱镇咳作用最强, 能够准确定量, 是其特征成分^[10]。

紫苏叶为唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt. 的干燥叶(或带嫩枝), 主要成分是挥发油和黄酮类化合物, 其中紫苏酮、紫苏醛和迷迭香酸是其特征性成分, 具有调节免疫、镇静和抗氧化等药理活性^[11]。

表 1 原药材含有的主要化合物以及制剂中的化学成分

Tab. 1 Main compounds contained in the original herb and the chemical composition of the preparation

药材	主要成分	制剂中成分	编号	<i>t_R</i> /min	准分子离子	分子式
桑白皮	黄酮、芪、生物碱等	白藜芦醇	P13	8.418	227.070	C ₁₄ H ₁₂ O ₃
		鸢尾黄素	P33	20.171	299.052	C ₁₆ H ₁₂ O ₆
地骨皮	生物碱、苯丙素、蒽醌和有机酸等	甲基东莨菪碱	P1	2.524	318.168	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄
		东莨菪素	P9	7.569	193.053	C ₁₀ H ₈ O ₄
		大黄素	P43	29.501	271.059	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
		金合欢素	P30	15.706	283.064	C ₁₆ H ₁₂ O ₅
		汉黄芩素	P22	11.972	285.076	C ₁₆ H ₁₂ O ₅
黄芩	黄酮、苯丙素、有机酸等	黄芩素	P26	14.159	271.059	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
		黄芩苷	P27	14.059	915.151	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁
		白杨素	P36	23.962	253.051	C ₁₅ H ₁₀ O ₄
		熊果酸	P41	27.434	439.356	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
		丹皮酚	P12	8.091	167.069	C ₉ H ₁₀ O ₃
白前	C21 甾体皂苷、三萜等	橙皮苷	P25	13.097	609.181	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅
陈皮	黄酮、挥发油、生物碱等	柚皮苷	P10	7.825	579.172	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄
		橙皮素	P24	12.380	303.082	C ₁₆ H ₁₄ O ₆
		川陈皮素	P37	24.099	403.139	C ₂₁ H ₂₂ O ₈
		橙皮素-7- <i>O</i> -新橙皮苷	P6	6.814	609.183	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅
		芹菜素-7- <i>O</i> -新橙皮苷	P7	7.013	577.161	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄
		香叶木素-7-新橙皮苷	P35	20.342	607.171	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅
		山柰酚-7- <i>O</i> -新橙皮苷	P17	9.856	593.149	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅
		对叶百部碱	P18	10.185	376.248	C ₂₂ H ₃₃ NO ₄
		芒柄花素	P34	20.703	267.065	C ₁₆ H ₁₂ O ₄
		芹菜素	P31	16.689	255.062	C ₁₅ H ₁₀ O ₄
百部	生物碱	飞燕草素	P20	10.741	301.034	C ₁₅ H ₁₁ O ₇
		阿魏酸	P3	4.360	193.050	C ₁₀ H ₁₀ O ₄
桔梗	三萜皂苷、黄酮、酚酸等	咖啡酸	P19	10.589	178.998	C ₉ H ₈ O ₄
		香草酸	P2	4.128	167.033	C ₈ H ₈ O ₄
		苜蓿素	P29	14.354	329.069	C ₁₇ H ₁₄ O ₇
芦根	有机酸、酚酸、氨基酸等	槲皮素	P11	7.942	301.035	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
		迷迭香酸	P21	11.627	719.162	C ₁₈ H ₁₆ O ₈
		木犀草素	P15	9.546	285.039	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
		4-咖啡酰奎宁酸	P4	4.509	353.088	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
		伞形花内酯	P8	7.349	161.024	C ₉ H ₆ O ₃
紫苏叶	挥发油、黄酮、酚酸等	山柰酚	P32	17.734	285.038	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
		高良姜素	P38	25.112	269.045	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
		甘草甜素	P42	27.900	821.404	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆
紫菀	萜类、香豆素、有机酸等	甘草次酸	P40	26.833	471.346	C ₃₀ H ₄₆ O ₄
		甘草查尔酮 A	P39	26.649	339.153	C ₂₁ H ₂₂ O ₄
		异甘草素	P28	14.157	257.078	C ₁₅ H ₁₂ O ₄
		甘草皂苷 G2	P16	9.611	837.399	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇
		甘草苷	P14	8.725	417.122	C ₂₁ H ₂₂ O ₉
甘草	黄酮、三萜、苯丙素等	甘草素	P5	5.915	255.066	C ₁₅ H ₁₂ O ₄
		异鼠李素	P23	12.272	315.046	C ₁₆ H ₁₂ O ₇

芦根为禾本科植物芦苇 *Phragmites communis* Trin.新鲜或者干燥根茎，其多糖类成分含量较高，其药理活性也主要集中在多糖部位，大多学者以香豆酸和阿魏酸作为芦根的质量控制指标^[12]。

甘草为豆科植物乌拉尔甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.、光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根及根茎，黄酮类成分是其主

成分，其中甘草苷和甘草酸是其特征性成分^[13]。

2.3 基于配伍规律的 Q-Marker 辨析

复方是中药临床运用的主要形式，复方中药配伍组成的原则是“君臣佐使”，同一药材在不同复方中药效物质基础及其发挥的作用不同。肺热止咳颗粒的配伍见图 2，方中使用黄芩、芦根、桑白皮、地骨皮清泄肺热，用紫菀、百部、白前降

气化痰止咳，用陈皮、桔梗、紫苏叶宣肺理气以化痰，甘草调和诸药。在选择 Q-Marker 时，中药方剂应遵循“君药首选原则”，兼顾臣、佐、使的代表性物质。

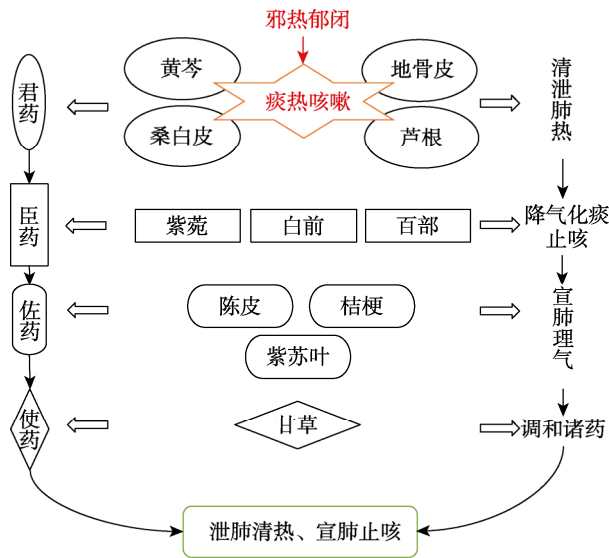


图2 肺热止咳颗粒配伍示意图

Fig. 2 Feire Zhike granules compounding diagram

2.4 基于肺热止咳颗粒成分的可测性辨识潜在 Q-Marker

查阅中国药典 2020 年版明确规定 11 味药材中 6 个定量成分的测定方法和限度要求，分别为橙皮苷($\geq 3.5\%$)、甘草苷($\geq 0.50\%$)、甘草酸($\geq 2.0\%$)、黄芩苷($\geq 9.0\%$)、桔梗皂苷 D($\geq 0.10\%$)、紫菀酮($\geq 0.15\%$)。另外，汉黄芩素、黄芩素、金合欢素等成分均有文献报道的含量测定方法^[14-15]。

2.5 基于肺热止咳颗粒的有效性辨析 Q-Marker

Q-Marker 的核心要素是“有效”，因为对中药有效性的控制是质量控制的根本目的。基于网络药理学从“中药-成分-靶标”网络中发现与疾病相关的中药化学成分作为候选的 Q-Marker，是有效性的药效研究的关键思路。在临床上已经证明肺热止咳颗粒治疗肺热咳嗽具有较好的临床疗效，因此，选择以咳嗽证为疾病模型。

在 TCMSP 数据库中逐一输入肺热止咳颗粒各单味药材名称，收集各味药材目前收录于该数据库的所有化学成分，根据其 ADME(吸收、分布、代谢、排泄)口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ，类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ，肠上皮通透性(Caco-2) ≥ 0.4 ，血脑屏障(blood-brain barrier, BBB) ≥ -0.3 对化学成分的类药性进行评分^[16]，选出其中的活性成分^[17]。肺热止咳颗粒中

总共筛选出 124 个活性化合物，其中桑白皮 14 个、黄芩 15 个、地骨皮 8 个、百部 16 个、陈皮 2 个、白前 2 个、紫菀 4 个，桔梗、芦根和紫苏各 1 个，甘草 60 个活性化合物。

将上述 124 个化合物输入 TCMSP 数据库，检索并收集相关预测靶标，共计获得 120 个靶标；通过检索 GeneCards^[18] 和 DisGeNet^[19] 数据库(GeneCards 数据库中所有咳嗽相关的 Protein Coding 靶标和 DisGeNet 数据库中咳嗽词条下所有基因)，收集咳嗽相关蛋白编码基因，共计获得 1 869 个靶点；上述两者 Gene Symbol 通过 Venn 取交集，得到化合物与咳嗽的相同靶点，共计 93 个，定义为肺热止咳颗粒治疗咳嗽的有效靶点。

整理上述药材、活性成分和有效靶点的相互关系，导入 Cytoscape 软件，得到药材-化合物-基因靶点的关联网络图，见图 3。其相关参数和药物分见表 2。

2.6 基于蛛网模式构建多维特征网络

采用蛛网模式结合 Q-Marker 筛选的五原则构建多维特征网络，通过计算回归面积来进行综合评价。计算公式： $S = \frac{1}{2} \sin \alpha \times (\sum_{n=1}^4 P_n P_{n+1} + P_5 P_1)$ ，

其中 S 为候选化合物的回归面积， α 为相邻 2 个维度之间的夹角， P 为候选化合物不同维度的得分。肺热止咳颗粒中各味药材含有的主要化合物 43 个，由于原药材和复方制剂中的化学成分不同，基于化合物的传递与溯源原则，赋予可传递到制剂中的成分数值 P_i (制剂中成分)=30、 P_{ii} (非制剂中成分)=10；在配伍原则上，根据生药在复方中君臣佐使的配伍原则，赋予 40 个成分数值 P_i (君)=30、 P_{ii} (臣)=20、 P_{iii} (佐使)=10；在特有性原则中，11 味药材中的特有成分有 26 个，赋予特有性成分 P_i =30、非特有性成分赋值 P_{ii} =10；在有效性原则中，基于网络药理学研究方法，肺热止咳颗粒治疗咳嗽筛选出 124 个活性成分，将对应靶点数赋为有效性得分；在可测性原则中，药典中 5 味药材的 6 个定量成分赋予数值 P_i =30，有文献报道其含量测定方法的化学成分赋值 P_{ii} =10；无文献报道其含量测定方法的化合物赋值 P_{iii} =0。

将数值带入到公式中，各个化合物得分数值见表 3。通过计算总分绘制“蛛网模式图”，见图 4，并计算回归面积。排名前 10 的成分有汉黄芩素、黄芩素、甘草查尔酮 A、川陈皮素、金合欢素、橙皮苷、甘草苷、对叶百部碱、 β -谷甾醇和高良姜素。

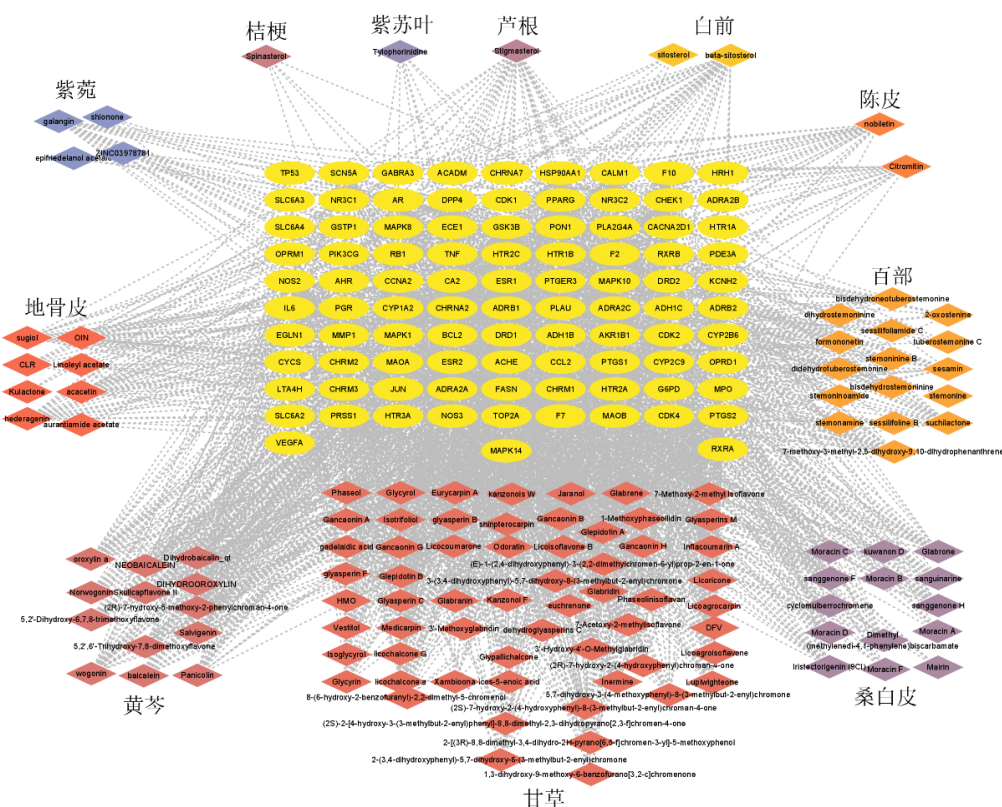


图3 药材-化合物-基因靶点的关联网络图

Fig. 3 Association network diagram of herb-compound-gene target

表2 化合物靶点数及其在药材中的分布情况

Tab. 2 Number of compound targets and their distribution in original herbs

化合物	口服生物利用度/%	肠上皮通透性	血脑屏障	类药性	药材分布	靶点
Beta-sitosterol(β-谷甾醇)	36.91	1.32	0.99	0.75	白前、百部、陈皮、甘草、黄芩	38
Stigmasterol(豆甾醇)	43.83	1.44	1.00	0.76	百部、地骨皮、黄芩、芦根	35
7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	1.16	0.56	0.20	甘草	34
Medicarpin	49.22	1.00	0.53	0.34	甘草	33
7-Methoxy-3-methyl-2,5-dihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene shinpterocarpin	59.00	1.12	0.49	0.21	百部	30
Shinpterocarpin	80.30	1.10	0.69	0.73	甘草	30
Wogonin(汉黄芩素)	30.68	0.79	0.04	0.23	黄芩	30
Vestitol	74.66	0.86	0.30	0.21	甘草	29
(2R)-7-Hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.87	0.26	0.20	黄芩	29
Formononetin(芒柄花素)	69.67	0.78	0.02	0.21	百部、甘草	28
2-[(3R)-8,8-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	36.21	1.12	0.61	0.52	甘草	28
Licoagrocarpin	58.81	1.23	0.61	0.59	甘草	28
Licochalcone A(甘草查尔酮 A)	40.79	0.82	-0.21	0.29	甘草	27
Baicalcin(黄芩素)	33.52	0.63	-0.05	0.21	黄芩	27
Citromitin(二氢川陈皮素)	86.90	0.88	0.16	0.51	陈皮	26
Nobiletin(川陈皮素)	61.67	1.05	-0.08	0.52	陈皮	26
3'-Methoxyglabridin	46.16	0.94	0.47	0.57	甘草	26
Glypallichalcone	61.60	0.76	0.23	0.19	甘草	26
Oroxylin A	41.37	0.76	0.13	0.23	黄芩	26
Acacetin(金合欢素)	34.97	0.67	-0.05	0.24	地骨皮、黄芩、桔梗	23
Galangin(高良姜素)	45.55	0.55	-0.09	0.21	紫菀	22

表 3 基于“五原则”的数学模型得分数值

Tab. 3 Mathematical model score values based on five principles

化合物	特有性	可测性	有效性	配伍原则	传递溯源	回归面积
Baicalcin(黄芩素)	30	10	21.3	30	30	1 403.7
Wogonin(汉黄芩素)	30	10	23.7	30	30	1 449.4
Formononetin(芒柄花素)	10	10	22.1	10	30	589.0
Acacetin(金合欢素)	10	10	18.1	30	30	870.9
Galangin(高良姜素)	10	10	17.4	20	30	692.7
Licochalcone A(甘草查尔酮 A)	30	10	21.3	10	30	904.2
Nobiletin(川陈皮素)	30	10	20.5	10	30	892.0
Citromitin(二氢川陈皮素)	30	10	20.5	10	10	547.8
Stigmasterol(甾甾醇)	10	10	27.6	30	10	662.3
beta-sitosterol(β-谷甾醇)	10	10	30.0	30	10	694.2
Kuwanon G(桑黄酮 G)	30	10	0	30	10	618.1
Kukoamine A(地骨皮甲素)	30	10	0	30	10	618.1
Platycodin D(桔梗皂苷 D)	30	30	0	10	10	485.0
Shionone(紫菀酮)	30	30	0	20	10	656.2
Tuberostemonine(对叶百部碱)	30	10	0	20	30	789.3
Rosmarinic acid(迷迭香酸)	10	10	0	30	30	561.1
Hesperidin(橙皮苷)	30	30	0	10	30	827.4
Liquiritin(甘草苷)	30	30	0	10	30	827.4

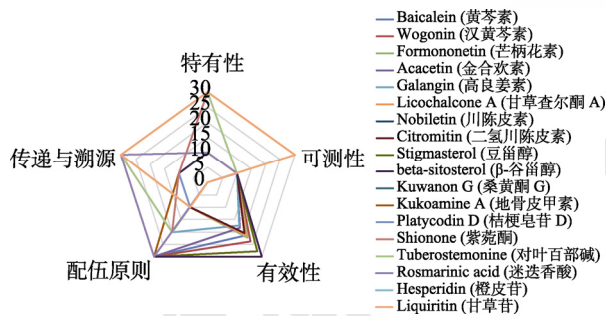


图 4 肺热止咳颗粒 18 个候选成分的蛛网模式图

Fig. 4 Cobweb model diagram of 18 candidate ingredients of Feire Zhike granules

3 讨论

肺热止咳颗粒具有清泻肺热，化痰止咳之功效。用于风邪化热、郁伏于肺所致的咽痒、咽干、咳嗽、咳痰；咽炎、扁桃体炎、支气管炎见上述证候者，中医辨证属于风热犯肺和痰热壅肺二型。证见咳嗽气粗，咯痰黏白或黄，咽痛或咳声嘶哑，或有发热，微恶风寒，口微渴，舌尖红、苔薄白或黄，脉浮数；或咳嗽气粗，痰多稠黄，烦热口干，舌质红、苔黄腻，脉滑数。

本实验首次通过 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 鉴定了肺热止咳颗粒中 43 个化学成分，主要包括黄酮类、生物碱类及三萜类化合物等。与文献报道的化合物相比，鉴定出的化合物数量偏少，主要原

因可能是原药材中黄酮苷、挥发油等对热不稳定的成分在加热提取过程中结构被破坏或者损失，造成无法检出。另外部分化合物在药材中的含量极微，而在提取、制剂过程中也会损失掉一部分。但是通常来讲，制剂中能够被吸收入血的成分被认为是有效成分，笔者所在课题组下一步将针对肺热止咳颗粒的入血成分进行深入研究。

在有效性原则中，本研究通过检索 TCMSP 数据库检索获得 1 000 余种化合物，并通过设置 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ ， $Caco-2 \geq 0.4$ ， $BBB \geq -0.3$ 这一文献中常用的筛选条件，得到 124 个化学成分。进一步通过 TCMSP 数据库预测化学成分作用靶点，此处靶点信息是从 DrugBank 数据库中获得。药物-靶点对应关系从 2 个来源获得，一是从 HIT 数据库中获取实验验证的药物-靶点关系；二是对于那些没有验证靶点的化合物，从 SysDT 模型中预测得到。SysDT 对药物-靶点相互作用的预测结果令人满意，其一致性为 82.83%，敏感性为 81.33%，特异性为 93.62%。因此认为从 TCMSP 中预测靶点具有一定可靠性。

总之，本研究基于传递与溯源、特有性、可测性、有效性和配伍原则的 Q-Marker “五原则”，赋予肺热止咳颗粒中各化学成分的综合得分，绘

制“蛛网模式”图,最终筛选出君药黄芩、地骨皮中汉黄芩素、黄芩素和金合欢素,臣药百部、白前、紫菀中的对叶百部碱、 β -谷甾醇和高良姜素,佐药陈皮中川陈皮素和橙皮苷,使药甘草中的甘草查尔酮A和甘草苷等10个化合物为肺热止咳颗粒的关键Q-Marker,可作为肺热止咳颗粒的质控指标。该方法为医院中药制剂指标及成分的选择提供参考依据,同时也为中药复方提供一种新的质量控制模式。

REFERENCES

- [1] LIU C X, CHEN S L, XIAO X H, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia medica: Quality control for Chinese medicinal products[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] WANG D N, DING J M, CHAI X, et al. Application of “spider-web” mode in research of Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(19): 4582-4588.
- [3] DING Q Y, MA S C, XU F G, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacology, and quality control of Mori Cortex[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2021, 41(7): 1114-1124.
- [4] LU L H, LU X P, YUAN M R, et al. Research progress on chemical constituents of Lycii Cortex[J]. Yunnan Chem Technol(云南化工), 2021, 48(8): 8-14.
- [5] YAO X, WU G Z, ZHAO H W, et al. Study advances on chemical constituents and pharmacological effects of Huangqin (*Scutellaria baicalensis*)[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2020, 47(7): 215-220.
- [6] XIE X X, ZHANG C, ZENG J X, et al. Advances in the study of chemical constituents and pharmacological activities of *Platycodon grandiflorum* Thunb[J]. Tradit Chin Med J(中医药通报), 2018, 17(5): 66-72, 13.
- [7] LIU L C, WANG X Y, LI L N, et al. Research advances of chemical constituents and analytical methods of Citri Reticulatae Pericarpium Viride and Citri Reticulatae Pericarpium[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(11): 2866-2879.
- [8] NIU Q, SUN P, ZHANG M M, et al. Research progress on chemical constituents of Radix Asteris[J]. Anhui Agric Sci Bull(安徽农学通报), 2016, 22(13): 30-31.
- [9] LIU Y W, LI R, LUO Y Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacology of Baiqian(*Cynanchi Stauntonii Rhizoma et Radix*)[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2022, 40(8): 17-28.
- [10] ZHANG X W, WANG X X, LIANG C Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activity of *Stemona tuberosa* Lour[J]. Asia Pac Tradit Med(亚太传统医药), 2015, 11(3): 42-44.
- [11] ZHANG Y H, ZHAO Y, OU Q M. Research progress on chemical constituents and biological activities of Folium Perillae[J]. Gansu Agric Sci Technol(甘肃农业科技), 2020(12): 69-76.
- [12] LI H, WANG L, WANG L, et al. Study on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Rhizoma Phragmitis[J]. Sci Technol Inf(科技信息), 2014(5): 31-32.
- [13] LIU G, WU Y, LIU Y C, et al. Chemical constituents in *Glycyrrhiza uralensis*: A review[J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2021, 23(11): 2006-2016.
- [14] LI H, WANG J, YANG L, et al. Determination of baicalin, wogonin, baicalin and wogonoside in self-precipitation of *Scutellaria baicalensis* and *Coptis chinensis*[J]. Acta Chin Med Pharmacol(中医学报), 2023, 51(9): 46-50.
- [15] QIN R H, CHEN R X, PAN Y, et al. Simultaneous determination of six flavonoids in *Ficus hirta* Vahl. by HPLC[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2020, 40(12): 2244-2249.
- [16] LI X, WEI S, NIU S, et al. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu decoction against sepsis[J]. Comput Biol Med, 2022(144): 105389.
- [17] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014(6): 13.
- [18] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016(54): 1.30.1-1.30.33.
- [19] PIÑERO J, SAÜCH J, SANZ F, et al. The DisGeNET cytoscape app: Exploring and visualizing disease genomics data[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021(19): 2960-2967.

收稿日期: 2022-12-14

(本文责编: 曹粤锋)