

# 基于体内化学成分及网络药理学的经典名方酸枣仁汤质量标志物预测分析

李静<sup>1</sup>, 陈伟燕<sup>2</sup>, 李松<sup>3</sup>, 赵韶华<sup>3</sup>, 刘敏彦<sup>2\*</sup>, 李志伟<sup>1\*</sup> (1. 河北科技大学, 石家庄 050018; 2. 石家庄学院, 河北省藏药质量技术创新中心, 石家庄 050035; 3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035)

**摘要:**目的 研究酸枣仁汤进入体内的原型化学成分, 利用网络药理学进行质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 的预测分析, 为经典名方酸枣仁汤的质量控制提供参考依据。方法 首先大鼠灌胃给予酸枣仁汤, 于给药后采集 4 h 的血样和 24 h 的尿样, 检测血和尿中的原型化合物; 然后基于进入体内的化学成分, 利用网络药理学获得关键作用靶点及关键通路, 绘制“成分-靶点-通路”网络图, 以预测酸枣仁汤抗失眠、焦虑、抑郁的质量标志物。结果 在大鼠体内共检测到 20 种原型化合物; 通过网络药理学预测核心靶点 23 个, 进入体内的 14 种原型成分酸枣仁皂苷 A、甘草次酸、阿魏酸、木兰花碱、甘草素、异甘草素、茯苓酸 A、斯皮诺素、乌药碱、知母皂苷 B II、甘草酸、酸枣仁皂苷 B、甘草苷、洋川芎内酯 A 与之相关联, 发挥多靶点调控失眠、焦虑、抑郁等通路的作用。结论 通过分析体内原型化学成分结合网络药理学预测的 14 种化学成分可作为酸枣仁汤的潜在质量标志物, 为酸枣仁汤的质量控制提供参考, 同时也为阐明其药效物质的作用机制奠定基础。

**关键词:**酸枣仁汤; 体内化学成分; 高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法; 网络药理学; 质量标志物

doi:10.11669/cpj.2024.22.006 中图分类号:R966 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)22-2140-08

## Quality Markers of Suanzaoren Decoction Based on Chemical Components *in Vivo* and Network Pharmacology

LI Jing<sup>1</sup>, CHEN Weiyan<sup>2</sup>, LI Song<sup>3</sup>, ZHAO Shaohua<sup>3</sup>, LIU Minyan<sup>2\*</sup>, LI Zhiwei<sup>1\*</sup> (1. Hebei University of Science & Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. Hebei Tibetan Medicine Quality and Technology Innovation Center, Shijiazhuang University, Shijiazhuang 050035, China; 3. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To predict the potential quality marker (Q-Marker) components of Suanzaoren Decoction based on the prototype chemical composition of *in vivo* by using network pharmacology. **METHODS** Firstly, the plasma samples and urine samples of rats were collected within 4 h and 24 h after intragastric administration of Suanzaoren Decoction, respectively. Then, based on the chemical components found *in vivo*, the key action targets and key pathway were obtained by network pharmacology, and the network map of "component-target-pathway" was carried out to predict the quality markers of Suanzaoren Decoction against insomnia, anxiety and depression. **RESULTS** A total of 20 prototype compounds were detected in rats. The 23 core targets were predicted and 14 prototype components associated with pharmacodynamic efficacy were screened through network pharmacology, the 14 components including jujuboside A, enoxolone, ferulic acid, magnoflorine, liquiritigenin, isoliquiritigenin, poricoic acid A, spinosin, coclaurine, timosaponin BII, glycyrrhizic acid, jujuboside B, liquiritin and senkyunolide A played multiple targets and multiple pathways to regulate insomnia, anxiety, depression. **CONCLUSION** It is predicted that the 14 chemical components are considered as potential quality markers of Suanzaoren Decoction by analyzing prototype chemical composition *in vivo* combined with network pharmacology. The results can provide reference for the quality control of Suanzaoren Decoction, and lay a foundation for elucidating the mechanism of its pharmacodynamic substances.

**KEY WORDS:** Suanzaoren Decoction; chemical component *in vivo*; high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry; network pharmacology; Q-Marker

**基金项目:**河北省自然科学基金项目资助(H2022106048);河北省中央引导地方科技发展资金项目资助(236Z2502G);石家庄学院博士科研启动基金项目资助(22BS001)

**作者简介:**李静,女,硕士研究生 研究方向:药物分析及药效物质基础研究 \* **通讯作者:**李志伟,男,博士,副教授,硕士生导师 研究方向:药物分析及药效物质基础研究 Tel:(0311)81668391;刘敏彦,女,博士,主任中药师,硕士生导师 研究方向:药物分析及药效物质基础研究 Tel:(0311)66617323

睡眠障碍、焦虑障碍和抑郁障碍是临床上常见的神经系统疾病,严重危害患者的身心健康。近年来,随着生活节奏的加快,越来越多的人被失眠困扰,久而久之,出现焦虑、抑郁等症状。而抑郁症是一种发病率高、治愈率低、复发率高的疾病,据报道,到2030年将成为全球致残率最高的疾病之一<sup>[1]</sup>。酸枣仁汤首次记载于东汉著名医家张仲景的《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》,处方由炒酸枣仁、知母、川芎、茯苓、甘草5味中药组成,处方中使用酸枣仁补血养肝,清心安神,为方中君药;茯苓与知母为方中臣药,具有滋阴清热、宁心安神的功效;川芎为佐药,具有活血行气的功效;甘草为使药,可调和诸药,与方中各药共同发挥养血安神、清热除烦的作用<sup>[2]</sup>。现代药理研究表明,酸枣仁汤具有镇静催眠、抗抑郁、抗焦虑等药理作用<sup>[3-5]</sup>。中药化学成分复杂,具有多成分、多途径、多靶点的作用特点,目前仍缺乏足够有效的科学表达体系和质量控制体系,酸枣仁汤是有着上百种化学成分的复方中药,发挥药效的关键性成分不清楚,导致其质量标准难以控制。

2006年,刘昌孝院士提出中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的概念<sup>[6]</sup>,这一概念的提出,将中药所含的化学成分与中药的有效性、安全性进行了关联,有利于构建中药全过程质量控制和质量溯源体系,成为中药质量研究的热点,极大地推动了中药质量控制研究的发展。另外,网络药理学的发展,推动了“成分-靶标-通路-疾病”的关联性,又为中药质量标志物的发现提供了科学的方法,被广泛应用于预测和分析有效化合物<sup>[7]</sup>。因此本研究拟通过体内原型化学成分的分析检测,结合网络药理学方法,将酸枣仁汤的体内原型成分与靶标通路相结合,预测酸枣仁汤的潜在质量标志物,以期酸枣仁汤的后续质量控制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器与试剂

超高效液相色谱系统(Agilent 1290 Infinity,配有二元泵、柱温箱和自动进样器,美国Agilent公司);质谱仪(SCEIX Triple-TOF™ 5600 + System,美国AB SCIEX公司);数据采集软件:Analyst TF 1.7 software(美国AB SCIEX公司);数据处理软件系统:Peakview 2.2 software(美国AB SCIEX公司);色

谱柱(Waters ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>, 2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm, 美国Waters公司);冷冻干燥器(FD5-3, GOLD-SIM公司);超声波清洗器(KQ-300VDB, 昆山市超声仪器有限公司);电子分析天平(XS204, 瑞士METTLER TOLEDO公司)。

乙腈、甲酸为色谱纯,甲醇为分析纯,水为屈臣氏纯净水,其他试剂均为分析纯。

### 1.2 药材与对照品

炒酸枣仁、知母、川芎、茯苓、甘草饮片购自安国中华仁中药饮片有限公司,所有饮片经河北医科大学黄芸老师鉴定,均符合《中国药典》2020年版一部各品种项下规定,酸枣仁汤冻干粉(自制)。

木兰花碱(批号:112090-202201)、酸枣仁皂苷A(批号:110734-201914)、酸枣仁皂苷B(批号:110814-201809)、芒果苷(批号:111607-201704)、阿魏酸(批号:110773-201915)、斯皮诺素(批号:111869-202005)、甘草苷(批号:111610-201908)、牡荆素(批号:111687-202306)、甘草酸(批号:110731-202122)、甘草次酸(批号:110723-202316)、知母皂苷B II(批号:111839-202107)(中国食品药品检定研究院);新芒果苷(批号:MUST-22071315)、6"-阿魏酰斯皮诺素(批号:MUST-22101301)、甘草素(批号:MUST-22092613)、异甘草素(批号:MUST-22081317)、茯苓酸A(批号:MUST-23080810)(成都曼思特生物科技有限公司);洋川芎内酯A(批号:wkq22051803)、乌药碱(批号:wkq22070810)、维采宁II(批号:wkq23020704)(四川维克奇生物有限公司);芹糖异甘草苷(批号:18121104)(成都普菲德生物技术有限公司)。

SD大鼠,雄性,180~200 g,北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证编号SCXK(京)2019-0008。

## 2 方法

### 2.1 体内原型化学成分研究

**2.1.1 酸枣仁汤的制备** 炒酸枣仁药材69 g,粗碎,加水1 600 mL,煮至1 200 mL,再加入茯苓27.6 g、知母27.6 g、川芎27.6 g、甘草13.8 g,煮至600 mL,过滤,浓缩,冻干,得冻干粉。

**2.1.2 分组与给药** 将大鼠随机分为2组,空白组和给药组,每组3只,分别饲养于代谢笼中,自由饮水,温度20~26℃,湿度40%~70%。于给药前禁食12 h。给药组灌胃给予酸枣仁汤,按大鼠体质量给药,每千克体质量给20 g生药,空白组灌胃等

体积的水,分别于0.5、1、2、4 h采集血浆样品,同时采集0~24 h的尿液,-80℃保存。

**2.1.3 生物样品预处理** ①血浆样品的预处理:将4个时间点的血浆样本混合均匀,精密吸取100 μL,加入预冷的甲醇300 μL,涡旋5 min,于13 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取上清液,用氮吹仪吹干,再用体积分数50%乙腈水100 μL复溶,涡旋1 min,13 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取上清液进样检测。②尿样品的预处理:将5 mL大鼠尿样加在固相萃取小柱上(固相萃取小柱先用3 mL甲醇和3 mL水预洗),先用水3 mL洗涤,再用甲醇1 mL洗脱,收集甲醇洗脱液,洗脱液定容至1 mL,13 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取上清液进样检测。

**2.1.4 对照品溶液的制备** ①对照品溶液1的制备:精密称定斯皮诺素、酸枣仁皂苷A、酸枣仁皂苷B、木兰花碱、乌药碱、维采宁II、6''-阿魏酰斯皮诺素、新芒果苷、芒果苷、甘草苷、芹糖异甘草苷、甘草素、甘草酸、甘草次酸适量,加甲醇制成每1 mL约含1~10 μg的溶液。②对照品溶液2的制备:精密称定知母皂苷BII、异甘草素、牡荆素、茯苓酸A、阿魏酸、洋川芎内酯A适量,加甲醇制成每1 mL约含1~10 μg的溶液。

**2.1.5 色谱条件** 色谱柱:Waters ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>柱(2.1 mm×100 mm,1.7 μm);以体积分数0.1%甲酸水为流动相A,乙腈为流动相B,梯度洗脱(0~2 min,95% A;2~7 min,95%~85% A;7~14 min,85%~83% A;14~18 min,83%~74% A;18~22 min,74%~73% A;22~25 min,73%~55% A;25~28 min,55%~45% A;28~35 min,45%~5% A;35~40 min,5% A;40~41 min,5%~95% A;41~47 min,95% A);流速:0.2 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:30℃;进样体积:5 μL。

**2.1.6 质谱条件** 电喷雾离子(ESI)源,正、负离子模式均扫描;正离子化电压:5.5 kV,负离子化电压:-4.5 kV;涡轮喷雾温度:550℃;去簇电压(declustering potential,DP):100 eV/-100 eV;碰撞能量(collision energy,CE):50 V/-50 V;扩展碰撞能量(collision energy spread,CES):20 eV;选择信息依赖性(IDA)扫描模式,选择响应值大于100 cps,子离子扫描范围m/z 100~1 500。

## 3 结果

### 3.1 体内原型化学成分的鉴定

前期对酸枣仁汤的化学成分进行了分析鉴

定,其中收集到53个化合物的对照品,通常认为入血成分或入血后以原型或代谢产物排出体外的成分,可能是药物发挥作用的药效物质,因此本研究以53个具有对照品的化合物为基础对酸枣仁汤的入血原型成分及通过尿液排出的原型成分进行分析检测。以一级全扫描获得的精确相对分子质量和信息依赖采集(IDA)触发的二级质谱中的碎片离子信息为基础,利用Peakview软件针对性地对53种化学成分进行初筛(根据保留时间、相对分子质量误差、同位素组成以及软件综合评分等级),而后将初筛目标物的二级碎片与对照品的二级碎片裂解规律进行逐一比对核实,结果在血浆中共检测到19种原型成分,在尿液中检测到10种原型成分,共计20个原型化学成分,结果见表1和图1~5。

### 3.2 网络药理学预测分析

**3.2.1 酸枣仁汤活性成分和疾病靶点交集靶点的获取** 将进入体内的20个化合物,利用Swiss Target Prediction数据库和BATMAN数据库获得潜在作用靶点共451个;通过OMIM、TTD、Drugbank、DisgeNET和GeneCards数据库,以“Depression”“Insomnia”和“Anxiety disorder”为关键词,搜索与抗抑郁、失眠和焦虑相关的靶点,取交集获得靶点4 071个;利用VENNY软件将成分靶点与疾病靶点进行交集得到共有靶点295个,见图6。

**3.2.2 关键靶点的获取** 将295个共有靶点导入STRING数据库构建PPI网络,选择物种为“Homo sapiens”,获得PPI网络图。将分析得到的TVS格式文件导入Cytoscape 3.7.1软件,根据连接度(degree)、介度(betweenness)和紧密度(closeness)3个重要拓扑参数的中位数(degree>69、betweenness>823和closeness>0.53)进行核心靶点的筛选,经筛选得到共计23个核心靶点。按度值进行排序为:ALB、IL6、TNF、SRC、IL1B、TP53、EGFR、ESR1、PPARG、STAT3、PTGS2、CTNNB1、MAPK3、JUN、HSP90AA1、IFNG、CXCR4、GSK3B、NR3C1、ACE、APP、JAK2、CYP3A4,见图7。

**3.2.3 生物信息学分析** ①京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路分析:将23个关键靶点输入DAVID平台,进行基因本体(gene ontology,GO)分析和KEGG通路富集分析,设置属性为“Homo sapiens”。并将KEGG通路分析中P<0.01的前20条通过微生信平台进行可视化分析(图8)。分析结果显示,酸枣

表 1 酸枣仁汤体内原型化学成分的鉴定

Tab. 1 Identification of the chemical components *in vivo* after oral Suanzaoren Decoction

Peak number	Compound	Molecular formula	$t_R$ /min	Monitoring ions	$m/z$	Error $\times 10^{-6}$	MS <sup>2</sup>	Source
1	Neomangiferin	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>16</sub>	6.79	[M-H] <sup>-</sup>	583.1305	-2.6	493.093 9, 421.077, 331.041 1, 301.030 7, 271.018 7	Plasma/urine
2	Mangiferin	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	8.55	[M-H] <sup>-</sup>	421.0776	-0.1	331.043 5, 301.034 3, 259.027 3, 258.015 2	Plasma/urine
3	Coclaurine	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	8.67	[M+H] <sup>+</sup>	286.1438	-0.6	269.118 4, 237.094 6, 209.097 4, 175.079 3, 107.050 9	Plasma/urine
4	Vicenin-2	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	9.12	[M-H] <sup>-</sup>	593.1512	0.7	417.124 3, 255.069, 175.026 8, 113.026 6	Plasma
5	Magnoflorine	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub>	9.21	[M] <sup>+</sup>	342.1700	-1.7	299.133 1, 297.116 1, 282.092 3, 265.089 4, 237.094 5, 222.070 8, 191.088 1	Plasma/urine
6	Ferulic acid	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	12.00	[M-H] <sup>-</sup>	193.0506	-3.1	193.051 5, 134.030 4	Plasma
7	Spinosin	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	12.33	[M-H] <sup>-</sup>	607.1668	0.7	321.043, 292.035 4, 236.048 2, 117.037 1	Plasma/urine
8	Vitexin	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	12.65	[M-H] <sup>-</sup>	431.0984	-0.5	255.064 3, 175.022 9, 135.008 1, 119.049 7	Plasma/urine
9	Liquiritin	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	12.73	[M-H] <sup>-</sup>	417.1191	-0.4	255.064 8, 135.007 4, 119.048 4	Plasma/urine
10	6''-Feruloylspinosin	C <sub>38</sub> H <sub>40</sub> O <sub>18</sub>	18.12	[M-H] <sup>-</sup>	783.2142	-1.6	427.115 8, 292.040 2, 191.074 2	Plasma
11	Isoliquiritin apioside	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	19.40	[M-H] <sup>-</sup>	549.1614	-3.5	255.064 3, 135.009, 119.050 3	Plasma
12	Timosaponin B II	C <sub>45</sub> H <sub>76</sub> O <sub>19</sub>	20.58	[M-H] <sup>-</sup>	919.4908	0.8	757.433 8, 595.378, 433.323 7	Plasma
13	Liquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	20.41	[M-H] <sup>-</sup>	255.0663	0.1	135.006 7, 119.048 8, 91.018 8	Plasma/urine
14	Jujuboside A	C <sub>58</sub> H <sub>94</sub> O <sub>26</sub>	26.39	[M-H] <sup>-</sup>	1205.5961	2.6	1073.559 4, 911.510 5, 749.444 1, 603.397 9	Plasma
15	Isoliquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	26.59	[M-H] <sup>-</sup>	255.0663	-0.9	135.007 3, 119.049 5, 91.019 1	Plasma/urine
16	Jujuboside B	C <sub>52</sub> H <sub>84</sub> O <sub>21</sub>	27.06	[M-H] <sup>-</sup>	1043.5432	1	911.498, 749.443 5, 603.384 9	Plasma
17	Glycyrrhizic acid	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	27.09	[M-H] <sup>-</sup>	821.3965	0	627.343 1, 583.371 8, 511.359 7, 469.320 9, 351.061	Plasma
18	Senkyunolide A	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	29.17	[M+H] <sup>+</sup>	193.1223	0.6	175.11, 147.116 2, 137.005 87, 105.069 1	Urine
19	Poricoic acid A	C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	32.86	[M-H] <sup>-</sup>	497.3273	-2.7	423.287 6, 363.266 3, 347.235 2, 213.125 9, 211.146 1	Plasma
20	Enoxolone	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	33.46	[M-H] <sup>-</sup>	469.3323	-3.8	425.341 3, 409.308 4, 355.259 1, 229.229 2	Plasma

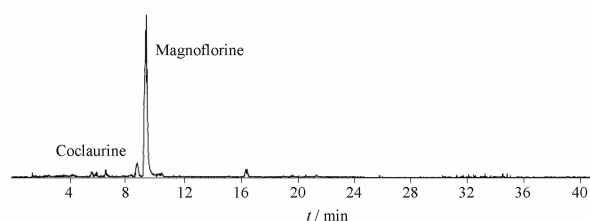


图 1 大鼠给药后血浆提取离子流色谱图(正离子)

Fig. 1 Extracted ion chromatogram of rat plasma after administration in positive mode

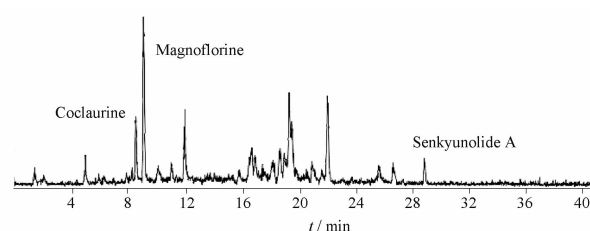


图 2 大鼠给药后尿液提取离子流色谱图(正离子)

Fig. 2 Extracted ion chromatogram of rat urine after administration in positive mode

仁汤治疗失眠、抑郁、焦虑主要与脂质和动脉粥样硬化通路、人类巨细胞病毒感染、癌症信号通路、白细胞介素-17 信号通路、Th17 细胞分化、化学致癌-受体激活、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性等通路

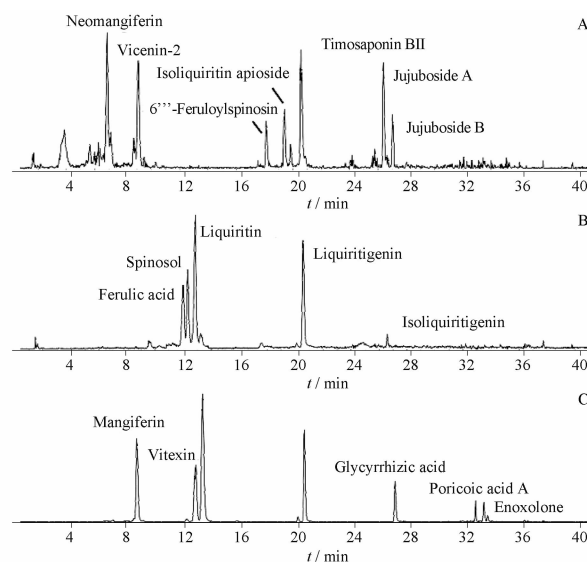


图 3 大鼠给药后血浆提取离子流色谱图(负离子响应值 A:1 300; B:8 000; C:160 000)

Fig3 Extracted ion chromatogram of rat plasma after administration in negative mode(intensity A:1 300; B:8 000; C:160 000)

相关。② GO 分析: GO 分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞定位 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF)。以  $P < 0.05$  为筛选条件,失眠、抑郁、焦虑涉及 BP、CC、MF 分别为 220、35、44 个;  $P < 0.01$  被认为显著

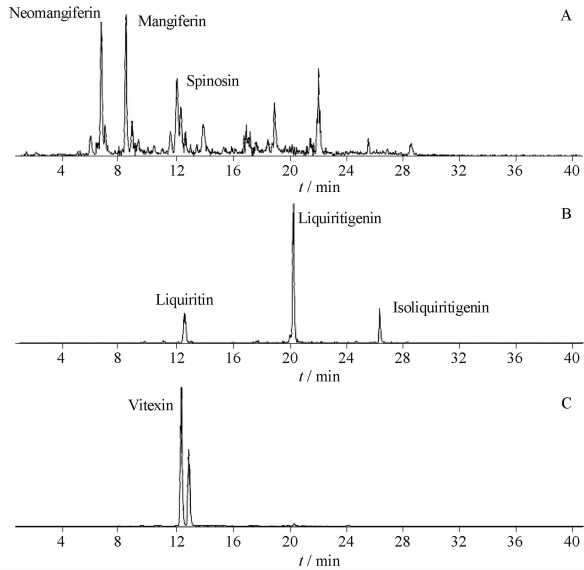


图4 大鼠给药后尿液提取离子流色谱图(负离子响应值 A:3 500;B:90 000;C:1 200 000)

Fig. 4 Extracted ion chromatogram of rat urine after administration in negative mode(intensity A:3 500; B:90 000; C:1 200 000)

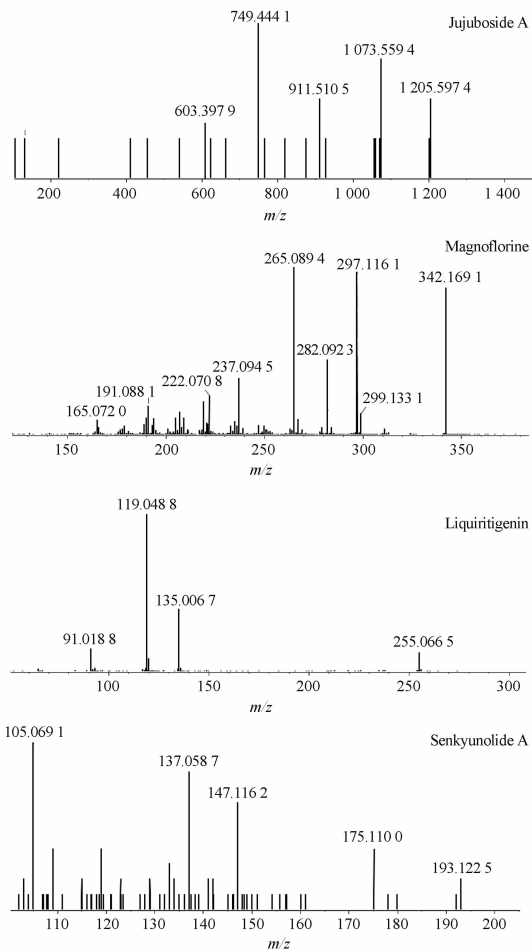


图5 酸枣仁皂苷 A、木兰花碱、甘草素、洋川芎内酯 A 质谱图  
Fig. 5 Mass spectrum of jujuboside A, magnoflorine, liquiritigenin and senkyunolide A

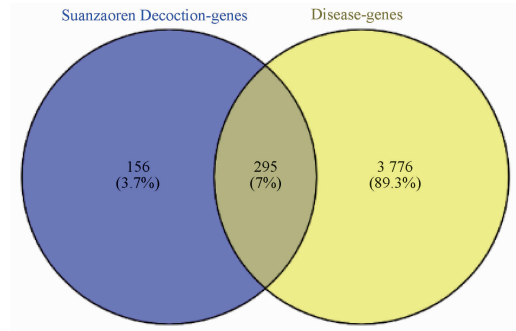


图6 酸枣仁汤与疾病共同靶点韦恩图

Fig. 6 Venn diagram of common targets of Suanzaoren Decoction and disease

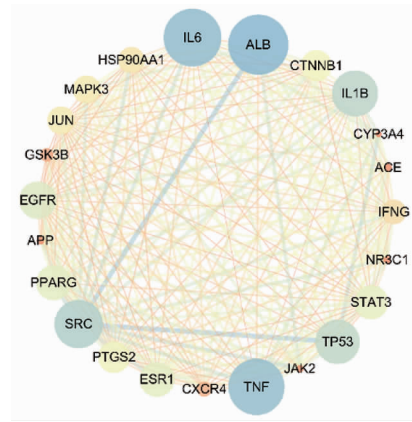


图7 酸枣仁汤与疾病交集核心靶点相互作用网络

Fig. 7 Core target PPI network of Suanzaoren Decoction in the treatment of disease

富集,以  $P < 0.01$  为筛选条件,失眠、抑郁、焦虑涉及 BP、CC、MF 通路分别为 124、21、28 个。分别选取  $P$  值前 10 位的进行 GO 分析(图 9)。分析结果显示,在 BP 方面主要包括对外源刺激的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、基因表达的负调控、细胞凋亡负调节等有关;与 CC 相关的靶点显著富集于大分子复合体、膜筏、转录因子复合体、细胞质、谷氨酸能突触等。在 MF 方面主要包括酶结合、蛋白磷酸酶结合、雌激素受体结合、一氧化氮合酶调节活性等。这些结果表明,酸枣仁汤活性成分对抑郁、失眠和焦虑的影响涉及多种途径和多个靶点,通过多通路协同发挥作用。

**3.2.4 “成分-靶点-通路”网络的构建** 将筛选得到的 23 个核心靶点反推得到相关联的化合物共 14 种,根据度值进行排序为:酸枣仁皂苷 A、甘草次酸、阿魏酸、木兰花碱、甘草素、异甘草素、茯苓酸 A、斯皮诺素、乌药碱、知母皂苷 B II、甘草酸、酸枣仁皂苷 B、甘草苷和洋川芎内酯 A。将筛选得到的 14 种化合物、23 个核心靶点与前 20 条信号通路导入

Cytoscape软件中,构建“成分-靶点-通路”相关联的多维网络图(图 10)。该网络共有 57 个节点,217

条边,深黄色圆形代表体内成分,深绿色三角形代表关键通路,浅粉色方形代表关键靶点。

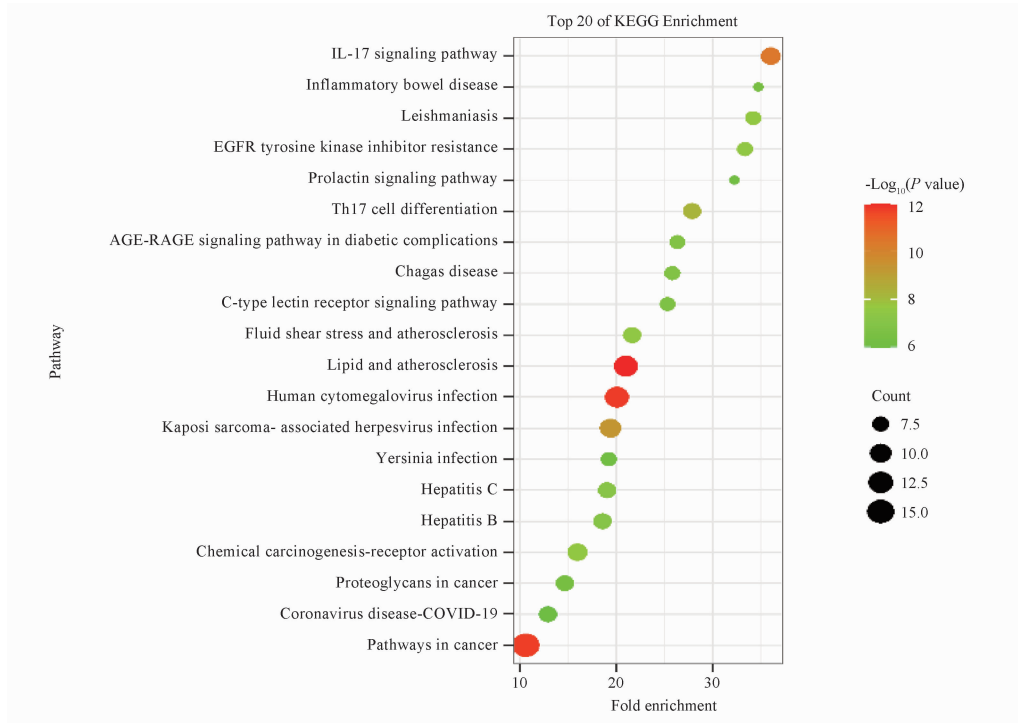


图 8 酸枣仁汤治疗疾病靶点的京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

Fig. 8 KEGG enrichment analysis for the targets of Suanzaoren Decoction in the treatment of disease

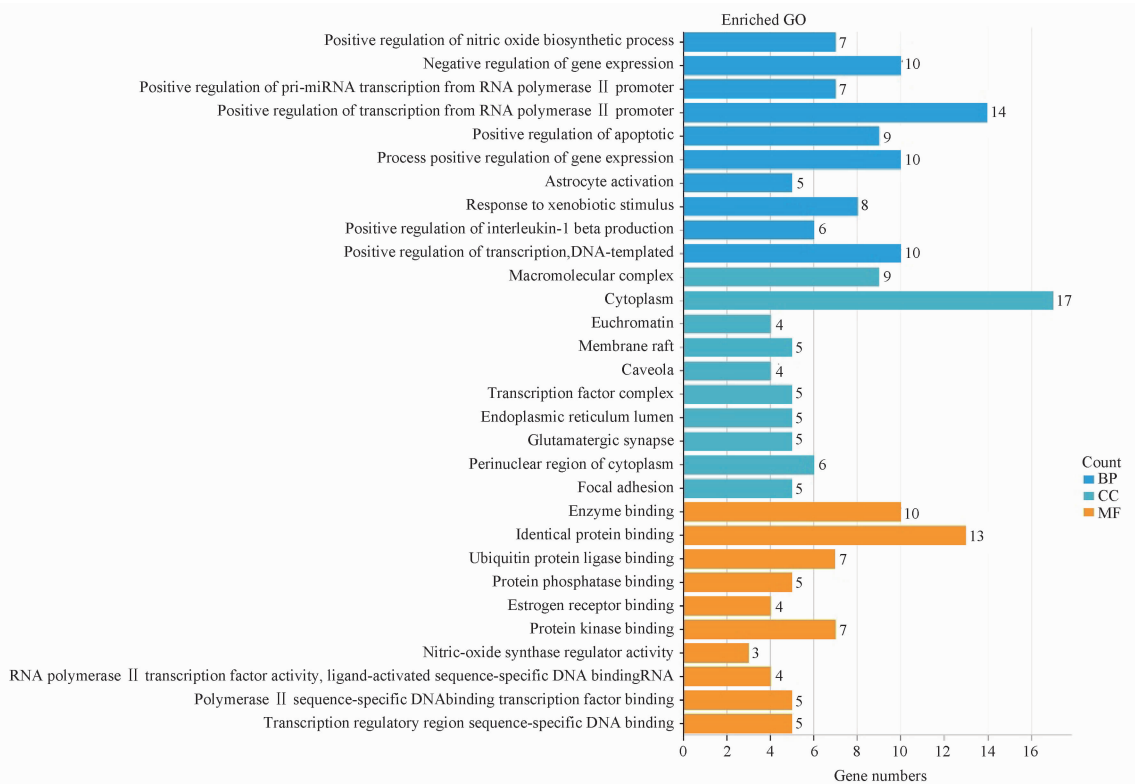


图 9 酸枣仁汤治疗疾病靶点的基因本体 (GO) 富集分析

Fig. 9 GO enrichment analysis for the targets of Suanzaoren Decoction in the treatment of disease

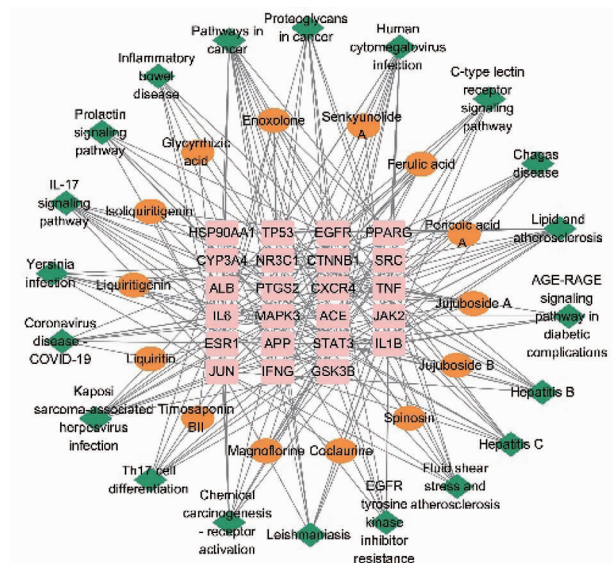


图 10 酸枣仁汤中“成分-靶点-通路”网络图  
**Fig. 10** Network of “component-target-pathway” of Suanzaoren Decoction

#### 4 讨论

经典名方酸枣仁汤由炒酸枣仁、知母、川芎、茯苓、甘草组成,化学成分复杂,药理作用广泛。本研究以进入体内的原型化学成分为研究对象,以抗抑郁、抗焦虑、改善失眠为治疗疾病,通过网络药理学获得与之相关的靶点,通过靶点、通路及成分的关联分析,共得到 14 个药效相关的化合物,其中酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B、木兰花碱、乌药碱和斯皮诺素来源于酸枣仁;茯苓酸 A 和知母皂苷 B II 分别来源于臣药茯苓和知母;洋川芎内酯 A 和阿魏酸来源于佐药川芎;甘草次酸、甘草酸、甘草苷、甘草素和异甘草素来源于使药甘草。

酸枣仁为方中君药,其主要含有皂苷类、黄酮类、生物碱等成分,其中皂苷类成分以酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 为代表性成分。文献报道酸枣仁皂苷 A 和 B 是酸枣仁中皂苷的主要成分,具有镇静安神、改善睡眠、神经保护、改善记忆、心脏保护、抗氧化、抗炎及抗肿瘤等广泛的药理效应<sup>[8-9]</sup>。木兰花碱和乌药碱为酸枣仁中生物碱的代表性成分,文献报道,酸枣仁中抗抑郁的主要成分为其生物碱成分<sup>[10]</sup>;斯皮诺素为酸枣仁中的黄酮类成分,是酸枣仁发挥镇静催眠作用的主要药效物质<sup>[11-12]</sup>。

茯苓酸 A 是一种存在于茯苓中的五环三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、镇静等多种药理作用<sup>[13-14]</sup>。知母皂苷 BII 为知母中甾体皂苷类成分,具有抗抑郁的作用,能显著减少小鼠不动时间,能够增

强 5-羟色胺(5-HTP)诱导的甩头行为,可增加脑内 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)的含量<sup>[15-16]</sup>。

川芎中酚酸类成分对缺氧神经细胞有显著的保护作用,阿魏酸为其代表性成分,文献报道阿魏酸与抗血小板聚集活性关联性最大,可促进血管舒张<sup>[17]</sup>。洋川芎内酯 A 是一种苯酞类物质,是主要的抗氧化损伤活性成分,主要通过蛋白磷酸化酶 2A/α 突触核蛋白 (PP2A/α-syn) 途径对皮质酮 (corticosterone, Cort) 诱导的神经元凋亡发挥保护作用<sup>[18]</sup>。

甘草酸和甘草次酸是存在于甘草的根和根茎中的一种天然三萜皂苷和皂苷元,具有多种药理功能,甘草酸是一种天然的高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 抑制剂,通过与 HMGB1 结合进而阻断 HMGB1 与其受体的相互作用从而发挥抗炎活性,能通过影响病毒的吸附、侵入和复制等过程发挥广谱抗病毒生物活性<sup>[19-20]</sup>;甘草次酸通过抑制磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1) 介导的糖酵解途径进而抑制氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的血管内皮细胞凋亡,能够抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路促进脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小胶质细胞 M2 极化<sup>[21-22]</sup>。甘草素、异甘草素和甘草苷为甘草中黄酮类化合物,具有抗抑郁、抗氧化、抗炎、抗病毒、抗菌等多种药理活性<sup>[23-27]</sup>。

上述分析表明,网络药理学预测的药效相关质量标志物与文献报道的研究结果基本一致。因此,酸枣仁皂苷 A、甘草次酸等 14 个成分可作为酸枣仁汤潜在的质量标志物,用于评价和控制酸枣仁汤的质量。

#### REFERENCES

- [ 1 ] ZHANG M Y, XU E P, SHANG L Z, *et al.* Research progress of Suanzaoren Decoction (酸枣仁汤) and its components in treatment of depression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2022, 40(6): 48-54.
- [ 2 ] LI Z G, FANG L. Analysis of Suanzaoren Decoction and its sleep aid mechanism [J]. *China Naturopathy* (中国民间疗法), 2020, 28(16): 110-111.
- [ 3 ] CHENG L, WANG F, LI Z, *et al.* Study on the active components and mechanism of Suanzaoren decoction in improving cognitive impairment caused by sleep deprivation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115502.
- [ 4 ] ZHANG H X, GAO T X, ZHAO F, *et al.* Pharmacodynamics combined with network pharmacology to study the intervention effect of Suanzaoren Decoction on different disease models and its mechanism [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med* (世界科学技术-中医药现代化), 2023, 25(7): 2465-2478.
- [ 5 ] ZHANG X Y, WANG S, TANG L P, *et al.* Research progress on

- Suanzaoren Decoction(酸枣仁汤) in treatment of insomnia and its mechanism [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2022, 40(10): 1-7.
- [ 6 ] LIN Y Q, LIN L, JIAO Y, *et al.* Research and application of chemical marker based on Q-marker theory [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2020, 55(2): 161-166.
- [ 7 ] XIE J, GAO S, LI L, *et al.* Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drug*(中草药), 2019, 50(10): 2257-2265.
- [ 8 ] YANG L P, HUANG J X, DENG L J. Research progress of pharmacological actions of jujuboside A [J]. *J Shanghai Univ Tradit Chin Med*(上海中医药大学学报), 2023, 37(1): 90-97.
- [ 9 ] DONG X N, LI M T, GU H Y, *et al.* Advances in pharmacological effects of jujuboside B [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2023, 48(16): 4295-4301.
- [10] SUN D C, WANG Z H, QIAO W. Study on antidepressant mechanism of Ziziphi Spinosae Semen alkaloid based on network pharmacology [J]. *J Tianjin Med Univ*(天津医科大学学报), 2021, 27(5): 439-445, 481.
- [11] SONG W, TANG S A, CAO B Y, *et al.* Depression-resolving and spirit-tranquilizing effects of different compatibility of flavonoids in Ziziphi Spinosae Semen and spectrum-efficient correlation analysis [J]. *Chin Tradit Herb Drug*(中草药), 2018, 49(5): 1123-1131.
- [12] LI K F, DING W, LI X L, *et al.* Correlation analysis between chemical components and genetic diversity of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* from different areas in Shanxi Province [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2022, 57(3): 192-202.
- [13] ZHANG M H, ZHAO W J, LI K, *et al.* Pachymic acid affects the malignant biological behaviors of colorectal cancer HCT116 cells by modulating the AKT/MDM2/p53 pathway [J]. *Chin J Cancer Biother*(中国肿瘤生物治疗杂志), 2024, 31(3): 247-252.
- [14] CHEN G M, MAO J. Study on the inhibitory effect of pachymic acid on the inflammatory response of intestinal epithelial cells induced by *Fusobacterium nucleatum* and its mechanism [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2024, 40(4): 544-548.
- [15] WU S M, LI Z Y, HOU S H, *et al.* Research progress on pharmacological activity and mechanism of timosaponin B-II [J]. *J Shanghai Univ Tradit Chin Med*(上海中医药大学学报), 2021, 35(6): 92-96.
- [16] CHANG X X, CHEN X M, LI Q, *et al.* Q-marker prediction analysis of *Anemarrhenae Rhizoma* based on fingerprint and network pharmacology [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2023, 40(5): 603-612.
- [17] LI Q, WU X K. New progress in research on chemical constituents and pharmacological action of *Ligusticum chuanxiong* Hort [J]. *Chem Eng*(化学工程师), 2020, 34(1): 62-64, 44.
- [18] XU L L, CHE X H, LI N, *et al.* Research progress on the pharmacological activities of senkyunolides [J]. *Chin Med J Res Pract*(现代中药研究与实践), 2022, 36(2): 98-102.
- [19] SONG Y L, REN M, ZHOU L Z, *et al.* Research acid progress of glycyrrhizic acid and derivatives against virus [J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2023, 40(12): 1703-1712.
- [20] HUANG J, XU J, FAN J J, *et al.* Progress in pharmacological studies on glycyrrhizic acid to attenuate inflammation-mediated diseases by inhibiting HMGB1 [J]. *Chin J New Drug*(中国新药杂志), 2024, 33(4): 345-350.
- [21] HAN W W, WANG B, ZHONG Q, *et al.* 18B-Glycyrrhetic acid inhibits oxLDL-induced apoptosis of vascular endothelial cells through PGK1 glycolysis pathway [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2024, 36(3): 478-484.
- [22] ZHANG M M, YIN T, WANG R J, *et al.* Glycyrrhetic acid promotes LPS-induced M2 polarization of microglia by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*(中华老年心脑血管病杂志), 2024, 26(4): 450-454.
- [23] WANG W X, HU X Y, ZHAO Z Y, *et al.* Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [24] TAO W W, DONG Y, SU Q, *et al.* Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308: 177-186.
- [25] LU Z Y, LI Y N, YUAN Y, *et al.* Isoliquiritigenin suppresses the inflammatory response of vascular endothelial cells via HDAC3 [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*(西安交通大学学报医学版), 2023, 44(6): 852-858.
- [26] LI J, GAO F, XUE Z H. Study on the inhibitory effect of isoliquiritin on transplanted breast cancer tumor in mice [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2023, 39(15): 2222-2226.
- [27] YANG Q Q, MENG Z Y, WANG X Y, *et al.* Extraction and purification of glycyrrhizin and its pharmacological effects; a review [J]. *Chin Wild Plant Resour*(中国野生植物资源), 2023, 42(4): 12-17.

(收稿日期:2024-05-17)