DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.016

基于谱效-毒关系探讨川楝子醋炙减毒增效物质基础

牛乐[1],张雨[1],范蒙蒙[1],李红伟[1,2,3],李凯[1,2,3]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.豫药全产业链研发河南省协同创新中心,河南 郑州 450046;
3.河南省中药特色炮制技术工程研究中心,河南 郑州 450046)

摘要:目的 基于谱效关系和谱毒关系探讨川楝子醋炙减毒增效机理,为其进一步开发利用提供参考。方法 采用UPLC双波长测定法,建立川楝子生品及醋炙品指纹图谱,结合主成分分析和偏最小二乘法分析评价川楝子醋炙前后成分变化;以二甲苯致耳肿胀为炎症模型,以炎症抑制率为指标考察川楝子醋炙前后抗炎活性;以血清中总胆汁酸(TBA)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)的含量为指标考察川楝子醋炙前后肝毒性作用;采用灰色关联度法考察分析川楝子醋炙前后指纹图谱与抗炎作用和肝毒性的相关性。结果 指纹图谱研究显示,生品与醋炙品在210、254 nm波长下分别共匹配16个和13个共有峰;采用主成分分析可将生川楝子与醋川楝子明显区分,采用正交偏最小二乘-判别分析筛选出醋炙前后共13个差异性成分。谱效关系结果显示川楝素、阿魏酸、芦丁、异槲皮苷是抗炎作用关联度较大的化学成分,谱毒关系结果显示川楝素是与肝毒性关联度最大的化学成分。结论 川楝子醋炙后可有效降低肝毒性,并增强抗炎活性,川楝子醋炙减毒增效与川楝素、阿魏酸、芦丁、异槲皮苷的成分变化有关,这为川楝子醋炙品的临床应用提供依据。

关键词:川楝子;醋炙;指纹图谱;化学模式识别;谱效-毒关系;抗炎作用;肝毒性
中图分类号:R285.5;R283 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0072-06

Exploring Material Basis of Vinegar-Processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus) for Reducing Toxicity and Enhancing Efficacy Based on Spectrum-Efficacy-Toxicity Relationship

NIU Le[1],ZHANG Yu[1],FAN Mengmeng[1],LI Hongwei[1,2,3],LI Kai[1,2,3]
(1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:*Objective* To explore the attenuation and synergism mechanism of vinegar-processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus) on the basis of spectrum effect relationship and spectrum toxicity relationship,and to provide reference for its further development and utilization. *Methods* UPLC dual-wavelength method was used to establish the fingerprint of raw and vinegar-processed products of Chuanlianzi(Toosendan Frutus). Combined with principal component analysis and partial least square analysis,the composition changes of Chuanlianzi(Toosendan Frutus) before and after processing with vinegar were evaluated. Ear swelling induced by xylene was used as an inflammatory model,and the anti-inflammatory activity of vinegar-processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus) before and after treatment was investigated by the inhibition rate of inflammation. The contents of total bile acid(TBA),aspartate transaminase(AST),alanine aminotransferase(ALT) and alkaline phosphatase(ALP) in serum were used as indexes to investigate the hepatotoxicity of vinegar-processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus). The grey correlation degree method was used to investigate and analyze the correlation between fingerprints and anti-inflammatory effect and liver toxicity before and after processed with vinegar. *Results* The fingerprint analysis showed that there were 16 common peaks at 210 nm and 13 common peaks at 254 nm between the raw and vinegar-processed products. The principal component analysis(PCA) was used to distinguish the raw and vinegar-processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus),and the orthogonal partial least squares

基金项目:国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培训项目(国中医药人教函〔2023〕96号);河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类)项目(232301420073)
作者简介:牛乐(1978-),男,河南漯河人,讲师,硕士,研究方向:中药及食品安全。
通讯作者:李凯(1982-),男,河南许昌人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药炮制。E-mail:cpulikai@163.com。

discriminant analysis(OPLS-DA) was used to select 13 different components before and after vinegar-processing. Based on the results of spectrum activity relationship, it was concluded that toosendanin, ferulic acid, rutin and isoquercitrin were the chemical components with high correlation with anti-inflammatory effect, and toosendanin was also the chemical components with the highest correlation with hepatotoxicity. *Conclusion* The application of vinegar-processed Chuanlianzi(Toosendan Frutus) can effectively reduce hepatotoxicity and enhance anti-inflammatory activity. The effect of toosendanin, ferulic acid, rutin and isoquercetin may be related to the changes in the composition of toosendanin, ferulic acid, rutin and isoquercetin.

Keywords: Chuanlianzi (Toosendan Frutus); vinegar-processing; fingerprint; chemical pattern recognition; spectrum effect-toxicity relationship; anti-inflammatory effect; liver toxicity

川楝子系楝科植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果实[1]，性味苦寒，有小毒，具有疏肝泻热、行气止痛、杀虫的功效[2]。川楝子主要化学成分包括挥发油类、木脂素类、黄酮类、有机酸类、柠檬苦素类等[3]，现代药理学研究表明川楝子具有抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、杀虫等作用，临床上主要用于胃病、胁痛、急性乳腺炎、乳痈、带状疱疹、前列腺炎等[4]。其中抗炎作用广泛应用于临床，作用明显。此外，历代本草记载川楝子有小毒，现代研究也表明其具有一定的肝毒性[5]。但目前川楝子毒性物质和药效物质基础尚未完全明确，醋炙降低毒性增强机理研究尚不深入。本文从抗炎作用和肝毒性方面初步探讨其醋炙前后成分变化对药效、毒性的影响，基于谱效、谱毒关系探讨川楝子抗炎作用、毒性作用物质基础及醋炙的减毒增效机理。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1260 型超高效液相色谱仪，配置 PDA 检测器(美国安捷伦科技公司)；BT25S 型电子分析天平(十万分之一)[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]；FA2104B 电子分析天平[上海越平科学仪器(苏州)制造有限公司]；881Y-1 远红外恒温干燥箱(吴江市华银烘箱制造厂)；优普超纯水机(四川优普超纯科技有限公司)；HH-6 数显恒温水浴锅(上海力辰邦西仪器科技有限公司)；DZTW 恒温电热套(天津工兴实验室仪器有限公司)；TGL-16M 型高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)；EPOCH2NSC-SN 酶标仪(美国 Agilent 公司)；JX-FSTPRP-48 型全自动样品快速研磨仪(上海净信实业发展有限公司)。

1.2 药物与试剂

药物：川楝子原药材 6 批，分别购于河北省贺诚堂商贸有限公司、广东天诚中药饮片有限公司、江苏传承中药有限公司、北京同仁堂通科药业有限责任公司、亳州市谯城区福之源农业发展有限公司、安徽惠丰国药有限公司。川楝子药材除去杂质，切厚片，即得生川楝子(S)；参照前期川楝子醋炙工艺研究结果，制备醋川楝子(C)[6]。

试剂：醋(批号 20220729A，山西紫林醋业股份有限公司)；二甲苯(XK-13-011-10003，天津市风船化学试剂科技有限公司)；肿瘤坏死因子-α(TNF-α，批号：202306)、白细胞介素-1β(IL-1β，批号：202306)酶联免疫检测试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司；总胆汁酸(TBA，批号：E003-2-1)、谷草转氨酶(AST，批号：C010-2-1)、谷丙转氨酶(ALT，批号：C009-2-1)、碱性磷酸酶(ALP，批号：A059-2)测试盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠，体质量 250 g，购自济南朋悦实验动物繁育有限公司，实验动物许可证 SCXK(鲁)2022-0006，实验单位使用许可证 SYXK(豫)2021-00015。

2 方法

2.1 指纹图谱的建立

2.1.1 *溶液的制备* 供试品溶液的制备：精密称取样品粉末(过 4 号筛)1.0 g，置具塞锥形瓶中，分别精密加入 75% 甲醇 25 mL，称重，超声提取 60 min，放至室温，再称定重量，用 75% 甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液 10 mL 置蒸发皿中，蒸干，用 75% 甲醇复溶至 2 mL 容量瓶，0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液即得。

对照品溶液的制备：精密称取对照品阿魏酸、芦丁、异槲皮苷、异川楝素、川楝素适量，加甲醇配制成质量浓度分别为 2.31、1.48、1.40、1.57、4.14 mg/mL 的对照品储备液。取上述对照品储备液适量，用甲醇稀释成一定浓度的混合对照品溶液。

2.1.2 *色谱条件* Agilent ZORBAX SB-C_{18} 色谱柱(4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相为乙腈(A)-0.1% 磷酸水(B)梯度洗脱：0～30 min，10%→16% 乙腈；30～50 min，16%→19% 乙腈；50～70 min，19%→32% 乙腈；70～110 min，32%→36% 乙腈；110～115 min，36%→54% 乙腈；流速：0.8 mL/min；柱温：30 ℃；检测波长为 254 nm、210 nm；进样量 5 μL。

2.1.3 *方法学考察* 精密度试验：精密吸取同一供试品(S3)，重复进样 6 次，选择峰形对称且响应值均较大的 15 号峰为参照峰，在 210 nm、254 nm 处测得其他特征峰的相对峰面积 RSD 值均<5%。

稳定性试验：取 S3 供试品溶液，在 0、2、4、6、8、10、24 h 分别进样检测，以 15 号峰为参照峰，在 210 nm、254 nm 处测得各共有峰的相对峰面积 RSD 值均< 5%，表明此方法稳定性良好。

重复性试验：精密称取 S3 粉末 1.0 g，按“2.1.1”项下方法制备成供试品溶液，平行 6 份进样，选择峰形对称且响应值均较大的 15 号峰为参照峰，在 210 nm、254 nm 处测得各共有峰的相对峰面积 RSD 值均< 5%，表明此方法重复性良好。

2.1.4 *化学模式识别分析* 取川楝子生品及醋炙品药材粉末，按“2.1.1”项下方法制备成供试品溶液，按“2.1.2”项下色

谱条件进样测定,得到色谱图和共有峰峰面积。将数据分别进行主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘 - 判别分析(OPLS - DA),分析对不同批次样品间质量差异贡献较大的指标成分[7]。

2.2 川楝子生品及醋炙品对大鼠抗炎作用及肝毒性的影响

2.2.1 样品制备 分别称取川楝子生品及醋炙品 200 g,分别加 10 倍量的水进行浸泡 1 h,用医用纱布进行过滤之后,再加 8 倍量的水进行 2 次煎煮,过滤,合并滤液,浓缩,冷冻干燥,备用。

2.2.2 分组及给药 取大鼠 104 只,将其分为模型对照组、6 批川楝子生品 S1、S2、S3、S4、S5、S6 组、6 批川楝子醋炙品 C1、C2、C3、C4、C5、C6 组,共 13 组,每组 8 只。给药常用量为 1 mL/100 g,给药浓度 0.4 g/mL[8],连续给药 2 周。

2.2.3 川楝子生品及醋炙品对二甲苯所致大鼠耳肿胀的影响 连续给药 2 周,末次给药 1 h 后,大鼠左耳均匀涂抹 1 mL/kg 二甲苯,右耳不涂抹药物,0.5 h 后处死大鼠,直径 8 mm 打孔器于两耳正中进行打孔,称重耳片质量,计算肿胀度及肿胀抑制率[9]。大鼠腹主动脉取血后,静置 30 min,2500 r/min 离心 10 min,吸取上清液,即得血清。根据试剂盒操作说明书操作,测定 TNF - α、IL - 1β 的含量。

肿胀度(mg) = 左耳片质量(mg) - 右耳片质量(mg);肿胀抑制率(%) = (模型对照组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度) ÷ 模型对照组平均肿胀度 × 100%。

2.2.4 川楝子生品及醋炙品对大鼠肝毒性的影响 根据试剂盒操作说明书操作,测定肝毒性相关指标 TBA、AST、ALT、ALP 的含量。

2.3 灰色关联度分析

2.3.1 原始数据的无量纲化处理 原始数据采用初值化变化法,分别将川楝子醋炙品及生品的抗炎抑制率、血清炎症因子相关指标 TNF - α、IL - 1β 为母序列,记为 $\{X_0(t)\}$,不同批次川楝子醋炙品及生品的共有峰峰面积为子序列,记为 $\{X_i(t)\}$[10]。

2.3.2 绝对差序列及关联系数的计算 在 t = k 时(k 为峰号),母序列记为 $\{X_0(t)\}$,子序列记为 $\{X_i(t)\}$,母序列与子序列的绝对差序列 $\Delta 0i(k) = |X0(k) - Xi(k)|\ (1 \leqslant i \leqslant m)$。计算在 t = k 时母序列与子序列的关联系数 $\eta(k)$[11]。

$$\eta(k) = [\min\min|Y_0(k) - Y_i(k)| + \rho\max\max|Y_0(k) - Y_i(k)|] / [|Y_0(k) - Y_i(k)| + \rho\max\max|Y_0(k) - Y_i(k)|]$$

$Y_0(k)$ 为川楝子醋炙品及生品抗炎作用指标;$Y_i(k)$ 为不同批次川楝子醋炙品及生品共有峰峰面积归一化数值;k 为峰号;ρ 为分辨系数,$\rho \in (0,1)$,本实验中 ρ 取 0.5;$|Y_0(k) - Y_i(k)|$ 为母序列与子序列的绝对差值;$\min\min|Y_0(k) - Y_i(k)|$ 绝对差值的最小值;$\max\max|Y_0(k) - Y_i(k)|$ 为绝对值的最大值。

2.3.3 关联度的计算 根据“2.3.1”项和“2.3.2”项计算,计算在 t = k 时母序列与子序列的关联度。n 为川楝子醋炙品及生品批次数。

$$r(k) = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}\eta(k)$$

3 结果

3.1 川楝子生品及醋炙品指纹图谱分析

3.1.1 相似度评价 利用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)》,分别计算 6 批生川楝子与 6 批醋川楝子的相似度,结果显示 6 批生川楝子(S1 ~ S6)在 210 nm、254 nm 波长下相似度分别为 0.970 ~ 0.990、0.914 ~ 0.986;6 批醋川楝子(C1 ~ C6)在 210 nm、254 nm 波长下相似度分别为 0.991 ~ 0.997、0.961 ~ 0.997。相似度分析结果表明 6 批生川楝子和醋川楝子相似度均较好。

3.1.2 生川楝子和醋川楝子指纹图谱的 PCA 将所得的川楝子及其炮制品不同波长下 UPLC 共有峰面积数据导入 SIMCA 14.1 软件进行非监督模式的 PCA,得到的 PCA 得分图(插页Ⅷ图 1)。根据得分图可见生川楝子和醋川楝子分布在散点图的不同位置,它们之间的距离代表样品间的相似程度[12],其中生川楝子聚集在空间左侧,醋川楝子聚集在空间右侧,说明川楝子醋炙前后化学成分具有显著区别。

3.1.3 生川楝子和醋川楝子指纹图谱的 OPLS - DA 在 PCA 基础上进一步利用 OPLS - DA 对 6 批生川楝子和 6 批醋川楝子样品进行分析,结果如插页Ⅷ图 2 所示。210 nm 和 254 nm 波长下共有峰峰面积数据所建立的模型中累积解释能力参数分别为 R^2X cum 为 0.97、0.943,R^2Y cum 为 0.993、0.989,预测能力参数 Q^2cum 分别为 0.98、0.945 均大于 0.5,证明模型为有效模型。通过置换检验(置换次数为 200 次),R^2 和 Q^2 截距值显示,所有 R^2 和 Q^2 的左边的值均低于最右边,证明没有过拟合现象[13]。通过 OPLS - DA 分析的得分图可知,生川楝子与醋川楝子可被明显区分。

以变量重要性投影值(VIP) > 1[14] 为标准筛选差异性成分,共筛选出 13 个差异标志物,其中 210 nm 下筛选出 7 个差异标志物,254 nm 下筛选出 6 个差异标志物。比较发现,210 nm 波长下指纹图谱峰 1 及 254 nm 波长下指纹图谱峰 1、峰 2 为醋炙后新产生的成分,生品中没有。

3.2 川楝子生品及醋炙品对大鼠抗炎作用及肝毒性的影响

3.2.1 川楝子生品及醋炙品对二甲苯所致大鼠耳肿胀的抑制效果 如表 1、表 2 所示,与模型对照组相比不同批次的川楝子生品与醋炙品的耳片肿胀均显著降低($P < 0.01$)。生品组与醋炙品组均有显著抗炎作用,但同批次生品与醋炙品进行比较,发现醋炙品的耳肿胀抑制率均显著高于生品。

3.2.2 川楝子生品及醋炙品对大鼠肝毒性影响 与模型对照组相比,川楝子生品组与醋炙品组各指标水平均升高;醋炙品组较生品组能够较好地改善大鼠血清中 ALP、ALT、AST、TBA 水平,提示川楝子醋炙能有效降低川楝子肝毒性。结果见表 3。

3.3 灰色关联度分析结果

分别以不同批次川楝子生品及醋炙品的肿胀抑制率,肝功能生化指标 ALP、ALT、AST、TBA 为参考数列,以醋炙前后川楝子共有峰的峰面积为比较数列。对川楝子肝毒性研究发现其

主要毒性成分为柠檬苦素类成分[14]，多数萜类成分具有一定的肝毒性[15]，因此本实验以对川楝子肝毒性影响较大的萜类成分即 210 nm 波长下共有峰的峰面积为比较数列，探讨川楝子醋炙对肝毒性影响较大的化学成分；以254 nm波长下共有峰为比较数列，探讨川楝子醋炙对抗炎作用影响较大的化学成分。关联度越大，则认为该峰所对应的化合物对川楝子药效发挥贡献度大[16]。各共有峰关联度大小见表 4、表 5。

表 1 各组对大鼠耳肿胀的影响结果（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	肿胀度/（mg）	肿胀抑制率/（%）
模型对照组	6	0.004 6 ± 0.001 4	-
C1 组	6	0.001 9 ± 0.000 6 **	58.60
C2 组	6	0.002 1 ± 0.000 6 **	55.38
C3 组	6	0.002 1 ± 0.000 6 **	54.84
C4 组	6	0.001 1 ± 0.000 4 **	76.34
C5 组	6	0.001 0 ± 0.000 5 **	79.30
C6 组	6	0.000 9 ± 0.000 4 **	81.18
S1 组	6	0.002 1 ± 0.000 8 **	55.91
S2 组	6	0.002 1 ± 0.000 5 **	54.84
S3 组	6	0.002 3 ± 0.001 1 **	51.07
S4 组	6	0.002 0 ± 0.000 2 **	57.53
S5 组	6	0.002 4 ± 0.000 4 **	47.58
S6 组	6	0.001 9 ± 0.000 7 **	59.14

注：** 与模型对照组比较，$P < 0.01$。

表 2 各组大鼠血清中 TNF - α、IL - 1β 含量测定结果（$\bar{x} \pm s$）

单位：pg/mL

组别	n	TNF - α	IL - 1β
模型对照组	6	63.04 ± 3.33	18.73 ± 1.47
C1 组	6	53.01 ± 3.03 **	17.18 ± 1.41 **
C2 组	6	55.08 ± 4.35 **	16.13 ± 0.68 **
C3 组	6	53.28 ± 3.29 **	17.83 ± 0.90 **
C4 组	6	55.04 ± 3.07 **	16.83 ± 0.76 **
C5 组	6	49.01 ± 1.79 **	16.09 ± 0.66 **
C6 组	6	50.11 ± 2.44 **	17.04 ± 0.76 **
S1 组	6	54.25 ± 4.30 **	17.39 ± 1.10 **
S2 组	6	52.56 ± 1.80 **	18.29 ± 1.44 **
S3 组	6	57.91 ± 2.72 **	17.88 ± 1.12 **
S4 组	6	57.58 ± 3.12 **	17.19 ± 1.05 **
S5 组	6	56.04 ± 2.22 **	17.77 ± 1.02 **
S6 组	6	58.75 ± 4.81 **	17.99 ± 1.61 **

注：** 与模型对照组比较，$P < 0.01$。

表 3 各组大鼠血清生化指标检测结果（$n = 6$，$\bar{x} \pm s$）

单位：μmol/L

组别	ALP	ALT	AST	TBA
模型对照组	32.51 ± 3.40	17.39 ± 4.42	17.78 ± 4.39	31.67 ± 4.48
C1 组	35.64 ± 4.68	22.97 ± 10.27	35.80 ± 9.33 **	28.89 ± 3.01
C2 组	38.24 ± 3.95 *	18.94 ± 7.79	29.21 ± 5.17 **	30.65 ± 2.96
C3 组	35.57 ± 3.19	28.74 ± 3.72 **	27.28 ± 7.21 *	36.34 ± 6.72
C4 组	40.38 ± 4.91 **	19.42 ± 3.78 **	18.24 ± 3.71	38.84 ± 7.11
C5 组	29.52 ± 6.21	25.97 ± 4.35 *	20.03 ± 2.59	31.85 ± 4.96
C6 组	30.91 ± 6.01	23.65 ± 10.47	21.01 ± 5.11	36.90 ± 11.34
S1 组	39.54 ± 4.98 **	46.66 ± 4.78 **	37.32 ± 5.45 **	55.28 ± 14.70 **
S2 组	38.22 ± 1.74 *	36.18 ± 6.84 **	53.81 ± 9.88 **	37.92 ± 8.28
S3 组	39.49 ± 5.20 **	40.86 ± 5.80 **	36.64 ± 5.58 **	40.14 ± 3.79 *
S4 组	35.49 ± 2.56	50.10 ± 4.04 **	46.79 ± 8.84 **	41.57 ± 7.29 *
S5 组	38.85 ± 3.63 *	41.33 ± 5.18 **	30.34 ± 4.59 **	40.88 ± 7.80 *
S6 组	42.00 ± 4.11 **	23.37 ± 14.23	26.65 ± 4.36 *	40.64 ± 2.43 *

注：* 与模型对照组比较，$P < 0.05$；** 与模型对照组比较，$P < 0.01$。

表 4 210 nm 下川楝子生品及醋炙品抗炎作用及肝毒性的关联度

峰号	ALP		ALT		AST		TBA	
	关联度	排名	关联度	排名	关联度	排名	关联度	排名
1	0.891 7	2	0.915 3	3	0.889 2	3	0.910 7	2
2	0.700 3	17	0.681 0	17	0.701 4	17	0.674 8	18
3	0.800 3	11	0.780 0	11	0.785 7	10	0.790 1	9
4	0.814 5	9	0.795 5	9	0.808 6	8	0.789 7	10
5	0.862 4	6	0.845 4	5	0.848 8	5	0.860 0	5
6	0.802 7	10	0.784 0	10	0.783 3	11	0.780 7	11
7	0.874 7	4	0.928 1	2	0.889 6	2	0.906 0	3
8	0.876 5	3	0.852 3	4	0.855 6	4	0.867 5	4
9	0.718 5	16	0.701 0	16	0.710 7	16	0.704 3	16
10	0.688 3	18	0.679 4	18	0.688 7	18	0.676 2	17
11	0.822 8	8	0.801 2	8	0.804 0	9	0.816 6	8
12	0.782 4	13	0.764 1	13	0.769 6	13	0.768 6	13
13	0.789 2	12	0.768 7	12	0.771 8	12	0.779 9	12
14	0.770 7	14	0.741 1	14	0.750 0	14	0.739 1	14
15	0.740 1	15	0.723 4	15	0.731 6	15	0.727 2	15
异川楝素	0.618 2	19	0.607 5	19	0.623 2	19	0.601 9	19
17	0.856 3	7	0.834 4	7	0.836 8	7	0.848 2	7
18	0.867 4	5	0.844 0	6	0.846 5	6	0.858 4	6
川楝素	0.932 9	1	0.930 9	1	0.939 9	1	0.925 7	1

表 5 254 nm 下川楝子生品及醋炙品抗炎作用的关联度

峰号	抑制率		峰号	抑制率	
	关联度	排名		关联度	排名
1	0.828 1	11	11	0.705 6	19
2	0.872 4	6	12	0.817 1	12
3	0.708 4	18	13	0.738 1	14
4	0.798 8	13	14	0.862 9	8
5	0.842 8	10	15	0.731 5	15
阿魏酸	0.907 1	1	16	0.728 9	16
芦丁	0.883 4	3	17	0.873 4	5
8	0.882 7	4	18	0.871 7	7
异槲皮苷	0.862 3	9	19	0.902 2	2
10	0.713 2	17			

4 小结与讨论

本研究建立了川楝子生品及醋炙品的双波长指纹图谱，发现醋炙对川楝子化学成分变化影响较大，能够明显区分生川楝子及醋川楝子。PCA 结果显示 210 nm 波长下生品与醋炙品的差异较大，说明川楝子醋炙后三萜类成分变化较大。川楝子中三萜类成分为其主要有效成分[17]，三萜类成分变化可能与醋炙后减毒增效作用密切相关。川楝子醋炙品组耳肿胀实验抗炎抑制率高于川楝子生品组，说明川楝子醋炙可增强抗炎作用。血清 ALP、ALT、AST、TBA 含量是评价肝损伤常用指标[18-19]，肝损伤会导致血清中肝功能指标含量升高[20]。实验结果显示川楝子生品组及醋炙品组肝功能生化指标均高于模型对照组，但醋炙品均低于生品，说明醋炙可显著降低川楝子肝毒性。

中药是一个多成分、多靶点、多途径协同作用的复杂体系，

炮制过程成分的变化与其增效机理密切相关。谱效关系通过阐明指纹图谱与药效关系,有助于探明炮制影响药效的物质基础[21]。灰色关联分析是一种根据因素之间发展趋势的相似或相异程度,作为建立中药谱效关系常用的一种统计学方法[22]。谱效关系结果综合显示,在 210 nm、254 nm 波长下关联度排序分别为川楝素 > 峰 8 > 峰 1 > 峰 5 > 峰 18 > 峰 17 > 峰 7 > 峰 11;阿魏酸 > 芦丁 > 峰 19 > 异槲皮苷 > 峰 2 > 峰 17 > 峰 8 > 峰 18。综合得出川楝素、阿魏酸、芦丁、异槲皮苷是抗炎作用关联度较大的化学成分,这也与相关文献研究川楝素[23]、阿魏酸[24]、芦丁[25]具有显著抗炎作用相符。川楝子醋炙后,阿魏酸峰面积升高,川楝素、芦丁、异槲皮苷峰面积下降,综合考察认为阿魏酸与抗炎作用呈正相关,是川楝子增强抗炎作用的潜在有效成分。谱毒关系结果显示,在 210 nm 波长下指纹图谱与血清指标 ALP、ALT、AST、TBA 关联度排序分别为:川楝素 > 峰 1 > 峰 8 > 峰 7 > 峰 18 > 峰 5 > 峰 17 > 峰 11;川楝素 > 峰 7 > 峰 1 > 峰 8 > 峰 5 > 峰 18 > 峰 17 > 峰 11;川楝素 > 峰 7 > 峰 1 > 峰 8 > 峰 5 > 峰 18 > 峰 17 > 峰 4;川楝素 > 峰 1 > 峰 7 > 峰 8 > 峰 5 > 峰 18 > 峰 17 > 峰 11。由灰色关联度结果综合得出,川楝素是与肝毒性作用关联度最大的化学成分,异川楝素与肝毒性关联度最小,峰面积变化与肝毒性变化趋势表明二者与肝毒性均呈负相关。这也与文献报道的异川楝素的毒性显著小于川楝素的毒性相符合[26]。川楝素含量降低,川楝子所致毒性降低,进一步证明川楝素为川楝子毒性成分。

川楝子的抗炎作用及肝毒性并非由个别成分决定,因此其他未知峰所代表的化学成分仍需要进一步探究。本研究通过谱效 - 毒关系的建立,可以清晰地反映炮制对药效、毒性作用影响的物质基础,在化学层面初步阐述醋炙对川楝子减毒的作用机制,为醋川楝子质量标准研究及进一步开发利用提供参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:44.
[2] 孙星衍,孙冯翼. 神农本草经[M]. 南宁:广西科学技术出版社,2016:141.
[3] 李海波,马森菊,石丹枫,等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展[J]. 中草药,2020,51(15):4059 - 4074.
[4] 张雨,范蒙蒙,朱建光,等. 川楝子化学成分、药理及毒理研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):218 - 226.
[5] YANG F,LI L,YANG R,et al. Identification of serum microRNAs as potential toxicological biomarkers for toosendanin - induced liver injury in mice[J]. Phytomedicine,2019,58:152867.
[6] 张雨,范蒙蒙,李红伟,等. 川楝子醋制工艺优化[J]. 中成药,2024,46(5):1470 - 1475.
[7] 王翠芳,杨建云,肖炳坤,等. 复方中药金铃子散及其单味药镇痛抗炎作用的比较[J]. 科学技术与工程,2018,18(24):209 - 212.
[8] 于海洲,李兆锟,赵雪含,等. 单叶蔓荆提取物的抗炎作用及其机制研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(3):591 - 593.
[9] 黄建猷,胡筱希,黄周锋,等. 基于化学模式识别法的翼核果指纹图谱及抗氧化活性研究[J]. 中草药,2021,52(16):5021 - 5027.
[10] 刘振杰,丘海芯,甘金月,等. 紫苏叶 HPLC 指纹图谱建立及其抗流感病毒活性谱效关系研究[J]. 中草药,2024,55(1):287 - 296.
[11] 刘冠琼,胡小祥,胡雯婷,等. 藿香清胃片高效液相色谱指纹图谱的建立和化学模式识别分析[J]. 中药新药与临床药理,2022,33(11):1558 - 1564.
[12] 张秀如,于明,崔雅晴,等. 基于 UPLC 指纹图谱的菟丝子酒炙前后化学模式识别及多成分定量测定[J]. 中草药,2023,54(9):2733 - 2740.
[13] 刘慧,肖金超,张庆捷,等. 金骨莲胶囊 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究[J]. 中草药,2021,52(14):4185 - 4192.
[14] 何山,欧水平,叶林虎,等. 基于网络药理学和分子对接技术分析川楝子致肝毒性机制[J]. 现代药物与临床,2023,38(12):2955 - 2964.
[15] PAN X,ZHOU J,CHEN Y,et al. Classification,hepatotoxic mechanisms,and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine - induced liver injury[J]. Toxicol Lett,2020,323:48 - 56.
[16] 孙涛,马骏,赵苗苗,等. 祖师麻抗炎、镇痛作用的谱效关系研究[J]. 中药药理与临床,2023,39(2):58 - 63.
[17] SHAO L L,LIN K Q,LIU H F,et al. Meliasanines A - L,tirucallane - type triterpenoids from *Melia toosendan* with anti - inflammatory properties *via* NF - κB signaling pathway[J]. Phytochemistry,2024,225:114192.
[18] 李文庆,彭成,罗诗燕,等. 川芎水煎液对 DEN 诱导肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 中药药理与临床,2022,38(6):109 - 114.
[19] LI Y,TIAN Y X,WANG Q X,et al. Serum metabolomics strategy for investigating the hepatotoxicity induced by different exposure times and doses of *Gynura segetum*(Lour.)Merr. in rats based on GC - MS[J]. RSC Adv,2023,13(4):2635 - 2648.
[20] 冯晓焕,罗毅皓,冯声宝,等. 青稞酒糟活性提取物对酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 食品与发酵工业,2025,51(13):92 - 100.
[21] 卫强,刘克敏. 中药谱效关系的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(5):634 - 638.
[22] 张萌,邓家刚,韦玮,等. 广山楂 HPLC 指纹图谱建立及其活血化瘀作用谱效关系研究[J]. 中草药,2023,54(2):601 - 607.
[23] HILMAYANTI E, NURLELASARI, SUPRATMAN U, et al. Limonoids with anti - inflammatory activity:a review[J]. Phytochemistry,2022,204:113469.
[24] LIU Y J,SHI L,QIU W H,et al. Ferulic acid exhibits anti - inflammatory effects by inducing autophagy and blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. Mol Cell Toxicol,2022,18(4):509 - 519.
[25] 张娟,冯春艳,卿德刚,等. 白麻叶和罗布麻叶的化学成分与抗炎活性比较研究[J]. 药物评价研究,2023,46(4):711 - 720.
[26] 缪武阳,叶洪金,丁凤华,等. 异川楝素和苦楝素 - 4 对 A、B 和 E 三型肉毒毒素中毒小鼠的疗效[J]. 军事医学科学院院刊,1988,12(1):45 - 48.

基于谱效－毒关系探讨川楝子醋炙减毒增效物质基础

（正文见 72－76 页）

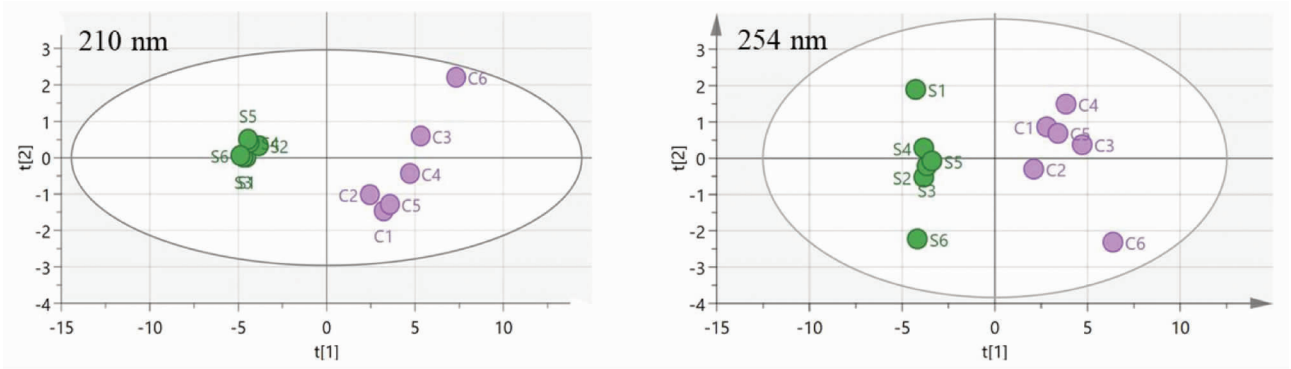


图 1　生川楝子和醋川楝子的 PCA 得分图

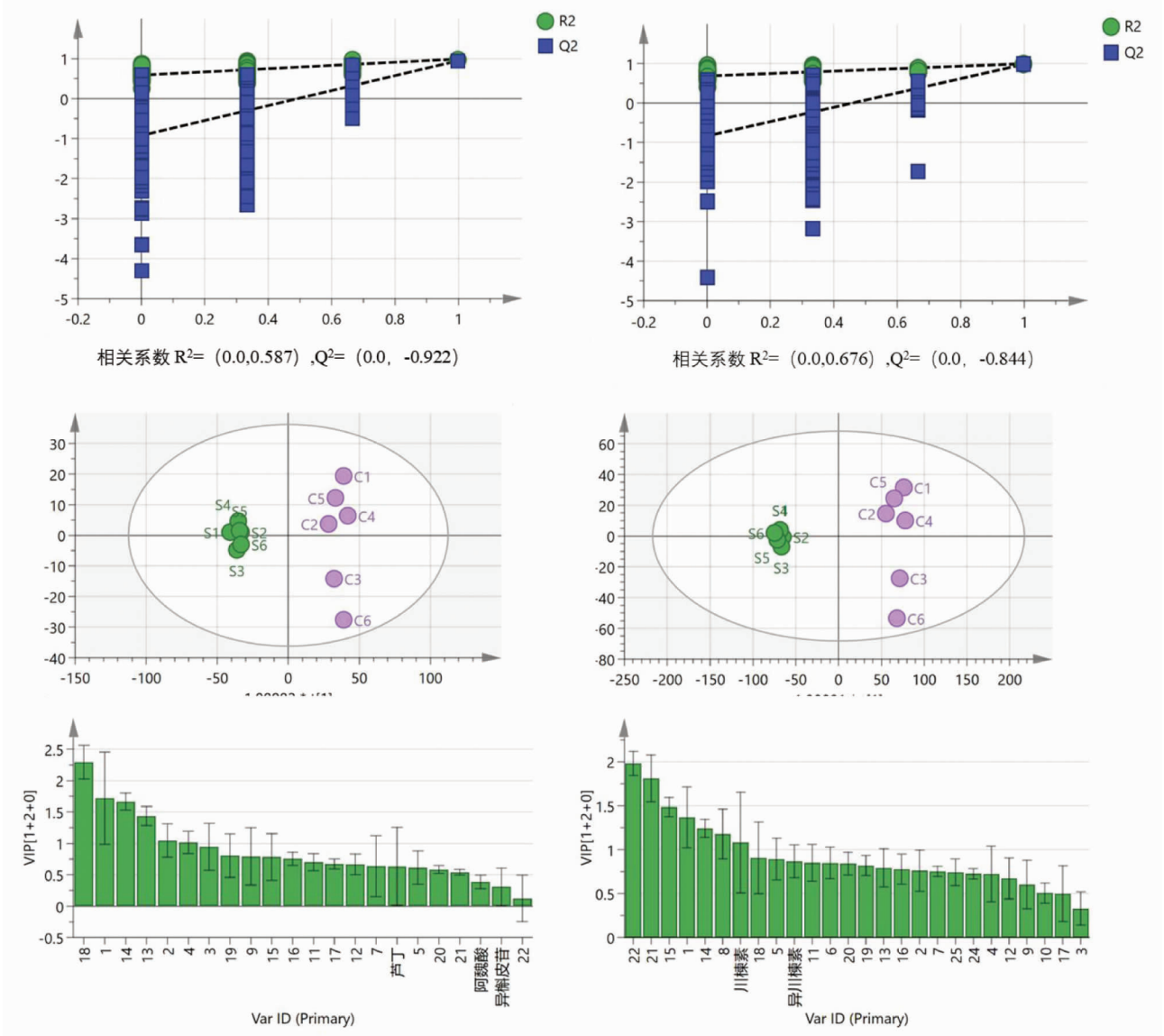


图 2　254 nm（左）、210 nm（右）共有峰 OPLS－DA 分析的置换图、得分图、VIP 值图