UPLC－Q－Exactive－MS/MS 结合网络药理学探讨加味香薷口服液治疗泄泻的化学成分和作用机制*

李小兰[1,2]，姚沅平[3]，陈丹[4]，李玉丽[2]，李薇[1,2]，沈冰冰[2]，李柯[2]

1. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208；2. 湖南省中医药研究院，湖南 长沙 410013；3. 湖南迪诺制药股份有限公司，湖南 浏阳 410331；4. 湘潭医卫职业技术学院，湖南 湘潭 411102

摘要：目的：基于 UPLC－Q－Exactive－MS/MS 技术和网络药理学探讨加味香薷口服液治疗泄泻的有效成分与作用机制。方法：采用 UPLC－Q－Exactive－MS/MS 技术鉴定加味香薷口服液的化学成分，通过 Swiss Target Prediction 数据库预测作用靶点。在 OMIM 平台、DisGeNET 平台和 GeneCards 数据库检索泄泻的靶点，绘制韦恩图获取其与化学成分的交集靶点。通过 STRING 12.0 数据库构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络，利用 Cytoscape 3.9.1 软件的 Network Analyzer 插件进行拓扑分析，从而筛选核心靶点。通过 Metascape 数据库进行基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析。借助 Cytoscape 3.9.1 软件构建“化学成分－靶点－KEGG 通路”网络，根据 Degree 值筛选关键成分。最后，利用 AutodDock 4.2.6 软件进行分子对接。结果：加味香薷口服液含有 31 个化学成分，对应于 681 个靶点。泄泻靶点 1 019 个，两者的交集靶点 107 个。拓扑分析得到 10 个核心靶点，包括白蛋白（albumin，Alb）、蛋白激酶 B（serine/threonine protein kinase AKT1，AKT1）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、肿瘤蛋白 p53（tumor protein 53，TP53）等。GO 分析主要富集于细胞对金属离子的反应、激酶活性的正向调节、蛋白酪氨酸激酶活性等。KEGG 通路主要包括 PI3K－Akt 信号通路、内分泌抵抗、MAPK 信号通路等。关键成分（川陈皮素、葛根素、女贞苷、橙皮苷和迷迭香酸）和核心靶点（EGFR、AKT1 和 TNF）的分子对接显示，两者具有较强的结合能力。结论：加味香薷口服液可能通过川陈皮素、葛根素、女贞苷等成分，作用于 EGFR、AKT1、TNF 等靶点，从而发挥治疗泄泻的作用。

关键词：加味香薷口服液；泄泻；UPLC－Q－Exactive－MS/MS；网络药理学；分子对接
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.048
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)02－0297－08

Chemical Composition and Action Mechanism of Modified Xiangru Oral Solution in Treatment of Diarrhea from Perspective of UPLC－Q－Exactive－MS/MS Combined with Network Pharmacology

LI Xiaolan[1,2]，YAO Yuanping[3]，CHEN Dan[4]，LI Yuli[2]，LI Wei[1,2]，SHEN Bingbing[2]，LI Ke[2]

1. Hunan University of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410208；2. Hunan Academy of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410013；3. Hunan Dino Pharmaceutical Co.，Ltd，Liuyang Hunan China 410331；4. Xiangtan Institute of Medical and Health Care Technology，Xiangtan Hunan China 411102

Abstract：Objective：Based on UPLC－Q－Exactive－MS/MS technology and network pharmacology，to explore the active ingredients and mechanism of action of modified Xiangru Oral Solution for the treatment of diarrhea. Methods：UPLC－Q－Exactive－MS/MS was used to identify the chemical constituents of Elsholtzia palatine oral solution，and the targets of action were predicted by Swiss Target Prediction database. The targets of diarrhea were searched in OMIM platform，DisGeNET platform and GeneCards database，and the intersection of the targets with chemical components was obtained by drawing the Wayne diagram. Protein－protein interaction（PPI）net-

* **基金项目**：湖南省科技计划项目（2013FJ3049）；湖南中医药大学研究生创新课题项目（2023CX58）

works were constructed through the STRING 12.0 database, and topology analysis was performed using the Network Analyzer plug - in of Cytoscape 3.9.1 software to screen the core targets. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed through the Metascape database. Cytoscape 3.9.1 software was used to construct a "chemical component - target - KEGG pathway" network, and the key components were screened according to the Degree value. Finally, molecular docking was performed by Autodock 4.2.6 software. Results: Modified Xiangru Oral Solution contained 31 chemical components, corresponding to 681 targets. There were 1 019 targets for the diarrhea and 107 targets for the intersection of the two. Topological analysis yielded 10 core targets, including albumin (Alb), protein kinase B (serine/threonine protein kinase AKT1, AKT1), tumor necrosis factor (TNF), epidermal growth factor receptor (EGFR), and EGFR. growth factor receptor (EGFR), tumor protein 53 (TP53), etc. GO analysis is mainly enriched in cellular response to metal ions, positive regulation of kinase activity, protein tyrosine kinase activity, etc. KEGG pathways mainly include PI3K - Akt signaling pathway, endocrine resistance, MAPK signaling pathway, etc. Molecular docking of the key components (chuanchuanpianin, geranylgeranyl, chasteberry glycosides, hesperidin, and rosmarinic acid) and the core targets (EGFR, AKT1, and TNF) showed a strong binding ability. Conclusion: Modified Xiangru Oral Solution may act on the targets of EGFR, AKT1, and TNF through the components of Chuan Chenpiin, Geranylgeranyl, and Maidenhair Glucoside, thus exerting its therapeutic effect on the treatment of diarrhea.

Key words: modified Xiangru Oral Solution; diarrhea; UPLC - Q - Exactive - MS/MS; network pharmacology; molecular docking

泄泻是一种以排便次数增多、粪便稀溏，甚至泄出如水样为主证的病症[1]，病因多为感受外邪、饮食不当、情志失调、脾胃虚弱或脾肾阳虚，相当于西医学的功能性腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征等以泄泻为主症的疾病。寒湿困脾证是泄泻的常见中医证型，外感风寒、内伤湿浊为常见病机，治疗的代表方为藿香正气散、香薷散。本课题组依据病机特点，以解表化湿、和中止泻立法，研制了中药创新药加味香薷口服液（药物临床试验批件号：2016L05629），本方由香薷散（香薷、厚朴、白扁豆）加葛根、蚕沙和陈皮组成[2-4]。方中香薷发汗解表，化湿和中为君药；葛根发表解肌、升阳止泻，蚕沙祛风除湿、和胃化浊，厚朴化湿行气除满，共为臣药；白扁豆化湿健脾和中，陈皮行气健脾、化湿和中，共为佐药。全方六味药相互为用，外散肌表之寒邪、内化脾胃之湿浊，共奏解表化湿、和中止泄的功效，用于外感风寒、内伤湿浊所致的恶寒、腹痛、呕吐、泄泻等症。藿香正气散作用偏向于“和胃止呕”，本方遵循古方用药特点，加强了“和中止泻”之力。

网络药理学基于生物网络构建、系统生物学等理论来阐释疾病过程，其特点符合中医药所遵循的整体观念和辨证论治原则，已被广泛应用于中药及复方制剂研究，对揭示中药成分、预测作用靶点具有重要意义[5-7]。因此，本研究采用 UPLC - Q - Exactive - MS/MS 技术分析鉴定加味香薷口服液的主要化学成分，并结合网络药理学和分子对接技术探讨加味香薷口服液治疗泄泻的有效成分与作用机制。

1　材料

1.1　药物　葛根素对照品（批号：110752 - 201514）、芹糖葛根素苷对照品（批号：PRF10022042）、大豆苷对照品（批号：110721 - 201316）、芸香柚皮苷对照品（批号：CHB201208）、橙皮苷对照品（批号：100508 - 200902）、香荆芥酚对照品（批号：110729 - 200412）、麝香草酚对照品（批号：110730 - 201614）、厚朴酚对照品（批号：110723 - 200603）、和厚朴酚对照品（批号：110326 - 201417）购自中国食品药品检定研究院，质量分数依次为 95.5%、98.0%、95.3%、98.0%、99.3%、100.0%、99.6%、99.8%、99.6%。芹糖葛根素苷对照品（批号：PRF10022042）购自成都普瑞法科技开发有限公司，质量分数为 98.0%。芸香柚皮苷对照品（批号：CHB201208）购自成都克洛玛生物科技有限公司，质量分数为 98.0%。药材来源见表 1，由湖南省中医药研究院李若存研究员鉴定。加味香薷口服液由湖南省中医药研究院制备，批号：20230105。

1.2　仪器　XPE105 型电子分析天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）；Q - Exactive 液质联用色谱仪（美国赛默飞公司）；甲酸［色谱纯，阿拉丁试剂（上海）有限公司］；纯净水［华润怡宝饮料（中国）有限公司］；其余试剂均为分析纯。

2　方法

2.1　UPLC - Q Exactive MS/MS 技术鉴定加味香薷口服液的化学成分

2.1.1　混合对照品溶液制备　精密称取适量葛根素对照品、芹糖葛根素苷对照品、大豆苷对照品、芸香柚皮苷对照品、橙皮苷对照品、香荆芥酚对照品、麝香草酚对照品、厚朴酚对照品、和厚朴酚对照品，

用甲醇超声，制成每 1 mL 含葛根素 0.2 mg、芹糖葛根素苷 0.1 mg、大豆苷 0.1 mg、芸香柚皮苷 0.1 mg、橙皮苷 0.1 mg、香荆芥酚 100 μg、麝香草酚 30 μg、厚朴酚 10 μg 及和厚朴酚 10 μg 的混合对照品溶液。

表 1　加味香薷口服液药材来源

药材	批号	产地	来源
葛根	22121103	湖南	豆科植物野葛的干燥根
陈皮	22120312	广西	芸香科植物橘及其栽培变种的干燥成熟果皮
蚕砂	22052108	江苏	蚕蛾科昆虫家蚕的干燥粪便
炒白扁豆	22071704	广东	豆科植物扁豆的干燥成熟种子
香薷	21081202	湖南	唇形科植物石香薷或江香薷的干燥地上部分
姜厚朴	22010502	四川	木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、根皮及枝皮

2.1.2　供试品溶液制备　精确量取加味香薷口服液 1.0 mL，注入 10 mL 容量瓶，加入甲醇稀释至刻度线，采用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得供试品溶液。

2.1.3　色谱条件　Agilent Eclipse plus C18 色谱柱（2.1 mm × 150.0 mm，3.5 μm），流动相：乙腈 -0.1% 甲酸水。进样体积：5 μL，流速：0.5 mL · min^{-1}，检测波长：277 nm，柱温：25 ℃，梯度洗脱，见表 2。

表 2　梯度洗脱程序

时间（t/min）	乙腈/%	0.1% 甲酸溶液/%
0—3	2→10	98→90
3—13	10→15	90→85
13—18	15→20	85→80
18—25	20→38	80→62
25—30	38→80	62→20
30—35	80→100	20→0

2.1.4　质谱条件　四极杆/静电场轨道肼质谱检测器，电喷雾离子源，正、负离子检测模式，分辨率：70 000，范围：100 ~ 1 500 m · z^{-1}，dd - MS2 分辨率为 17 500，喷雾电压：3.5 kV（+）/3.0 kV（-），鞘气体积流量：35 arb，辅助体积流量：10 L · min^{-1}，毛细管温度：320 ℃，辅助气体温度：375 ℃。

2.1.5　加味香薷口服液质谱分析　采用 UPLC - Q Exactive MS/MS 技术获取加味香薷口服液在正负离子模式下的总离子流图和色谱图。根据分子离子峰及质量偏差（ppm）等信息，通过对照品、Compound Discover、SciFinder 等数据库和参考文献[8 - 12]对化合物进行分析、鉴定和归类。

2.2　加味香薷口服液治疗泄泻的网络药理学研究

2.2.1　加味香薷口服液化学成分和泄泻靶点预测　在 PubChem 数据库获取加味香薷口服液中 31 个主要化学成分的 SDF 结构，并上传到 Swiss Target Prediction 数据库，物种设置为“Homo sapiens”，输出对应的靶点。以“Diarrhea”为关键词，分别在 OMIM 平台（https://www.omim.org）、DisGeNET 平台（https://www.disgenet.org/）及 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）获取泄泻相关靶点，其中 DisGeNET 平台的筛选条件为 Score > 0.1，GeneCards 数据库的筛选条件为 Relevance score > 3。

2.2.2　交集靶点与核心靶点筛选　将化学成分的靶点与疾病靶点绘制韦恩图，获取两者的交集靶点。将交集靶点上传至 STRING 12.0 数据库，条件选择“Multiple protein”“Homo sapiens”，设置最高置信度 0.9，隐藏游离节点，构建蛋白质 - 蛋白质相互作用（protein - protein interaction，PPI）网络，结果以 TSV 格式输出。将 PPI 网络图导入 Cytoscape 3.9.1 软件，采用“Network Analyzer”插件计算拓扑参数，将节点度值 > 50 的靶点作为加味香薷口服液治疗泄泻的核心靶点。

2.2.3　基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析　将交集靶点导入 Metascape 数据库，物种设置为“Home sapiens”，分析生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）、细胞组分（cellular component，CC）以及 KEGG 通路，以 $P < 0.01$ 为标准进行筛选。使用微生信网站对排名前 15 位的条目进行可视化分析，以气泡图和柱形图形式输出。

2.2.4　“化学成分 - 靶点 - KEGG 通路”网络构建　基于 KEGG 富集分析结果，筛选相关疾病靶点（48 个）和化学成分（31 个），利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“化学成分 - 靶点 - KEGG 通路”网络，并进行拓扑分析，将度值排名前 5 位的化学成分作为加味香薷口服液治疗泄泻的关键成分。

2.2.5　分子对接模拟实验　选取 5 个关键成分与核心靶点进行分子对接。在 PDB 数据库中获取靶点的蛋白结构（mol2 格式），并运用 PyMol 2.4.0 软件去除所有配体和水，最后在 AutoDock 4.2.6 软件上进行分子对接模拟。选择对接后结合能最高的结

构保存为. pdbqt 格式，并通过 PyMol 2. 4. 0 软件进行可视化分析。

3　结果

3.1　加味香薷口服液的化学成分鉴定　在最优化的条件下得到正负模式下的总离子流图和色谱图（277 nm），见图 1。通过分子离子峰、质量偏差等信息，结合标准品、数据库及文献对 36 个成分进行分析，共鉴定了加味香薷口服液的 31 个化合物。另取加味香薷口服液及单味药材，按“2. 1”项方法进行测定，并记录色谱图，见图 2。通过对比分析色谱峰的保留时间，确定葛根来源的化合物有 18 个，陈皮 7 个，香薷 3 个，厚朴 3 个，见表 3。

表 3　加味香薷口服液液质分析的化学成分信息表

序号	保留时间（t/min）	质量数	模式	分子式	ppm	化合物	来源
1	4. 39	433. 131 16	$[M-H]^-$	$C_{25}H_{22}O_7$	-6. 66	-	葛根
2	4. 85	577. 154 79	$[M-H]^-$	$C_{27}H_{30}O_{14}$	-0. 68	葛根素-4′-O-葡萄糖苷	葛根
3	5. 58	431. 096 95	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_{10}$	-0. 75	3′-羟基葛根素	葛根
4	6. 07	431. 097 08	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_{10}$	-0. 45	牡荆素	陈皮
5	7. 10	563. 138 85	$[M-H]^-$	$C_{26}H_{28}O_{14}$	-1. 21	3′-氢化葛根素木糖苷	葛根
6	8. 05	415. 102 33	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_9$	-0. 07	葛根素	葛根
7	8. 77	445. 112 76	$[M-H]^-$	$C_{22}H_{22}O_{10}$	-0. 36	3′-甲氧基葛根素	葛根
8	9. 33	547. 144 47	$[M-H]^-$	$C_{26}H_{28}O_{13}$	-0. 26	芹糖葛根素	葛根
9	9. 97	577. 155 15	$[M-H]^-$	$C_{27}H_{30}O_{14}$	-0. 06	Daidzein 4′,7-diglucoside	葛根
10	10. 77	415. 102 23	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_9$	-0. 31	大豆苷	葛根
11	12. 32	405. 117 98	$[M-H]^-$	$C_{20}H_{22}O_9$	-0. 07	Astringin	葛根
12	13. 44	435. 128 42	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{24}O_{10}$	-0. 35	Phlorizin	葛根
13	14. 28	415. 102 26	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_9$	-0. 35	Chrysin 7-glucoside	陈皮
14	15. 09	445. 112 95	$[M-H]^-$	$C_{22}H_{22}O_{10}$	0. 06	黄豆黄苷	葛根
15	16. 21	415. 102 17	$[M-H]^-$	$C_{21}H_{20}O_9$	-0. 45	Daidzein 4′-β-D-glucopyranoside	陈皮
16	17. 79	579. 170 29	$[M-H]^-$	$C_{27}H_{32}O_{14}$	-0. 94	芸香柚皮苷	陈皮
17	19. 01	623. 196 23	$[M-H]^-$	$C_{29}H_{36}O_{15}$	-1. 31	木兰脂素苷 A	厚朴
18	19. 48	609. 180 36	$[M-H]^-$	$C_{28}H_{34}O_{15}$	-1. 70	橙皮苷	陈皮
19	20. 41	359. 075 99	$[M-H]^-$	$C_{18}H_{16}O_8$	-0. 42	迷迭香酸	香薷
20	20. 91	473. 143 77	$[M-H]^-$	$C_{24}H_{26}O_{10}$	-0. 95	5,7,4′-Tri-O-methylvitexin	葛根
21	21. 85	253. 049 67	$[M-H]^-$	$C_{15}H_{10}O_4$	0. 53	大豆苷元	葛根
22	22. 32	283. 060 30	$[M-H]^-$	$C_{16}H_{12}O_5$	0. 70	黄豆黄素	葛根
23	22. 82	593. 185 79	$[M-H]^-$	$C_{28}H_{34}O_{14}$	-1. 16	Poncirin	葛根
24	23. 96	803. 367 92	$[M-H]^-$	$C_{38}H_{60}O_{18}$	-2. 08	甜菊苷	甜味剂
25	24. 43	723. 211 73	$[M-H]^-$	$C_{33}H_{40}O_{18}$	-1. 88	女贞苷	葛根
26	25. 10	641. 315 73	$[M-H]^-$	$C_{32}H_{50}O_{13}$	-1. 62	甜菊双糖苷	甜味剂
27	25. 64	329. 232 12	$[M-H]^-$	$C_{18}H_{34}O_5$	-0. 39	9,12,13-Trihydroxy-10E-octadecenoic acid	葛根
28	25. 90	665. 310 73	$[M+Na]^+$	$C_{32}H_{50}O_{13}$	-5. 14	甜菊双糖苷异构体	甜味剂
29	26. 66	267. 065 37	$[M-H]^-$	$C_{16}H_{12}O_4$	0. 69	芒柄花素	葛根
30	27. 57	253. 085 98	$[M-H]^-$	$C_{16}H_{14}O_3$	0. 23	-	厚朴
31	27. 86	403. 136 87	$[M+H]^+$	$C_{21}H_{22}O_8$	-4. 64	川陈皮素	陈皮
32	28. 33	433. 147 25	$[M+H]^+$	$C_{22}H_{24}O_9$	-4. 75	3-Methoxynobiletin	陈皮
33	28. 62	151. 111 78	$[M+H]^+$	$C_{10}H_{14}O$	0. 15	香荆芥酚	香薷
34	28. 77	151. 111 69	$[M+H]^+$	$C_{10}H_{14}O$	-0. 34	麝香草酚	香薷
35	29. 50	265. 122 53	$[M-H]^-$	$C_{18}H_{18}O_2$	0. 84	和厚朴酚	厚朴
36	30. 11	265. 122 41	$[M-H]^-$	$C_{18}H_{18}O_2$	0. 39	厚朴酚	厚朴

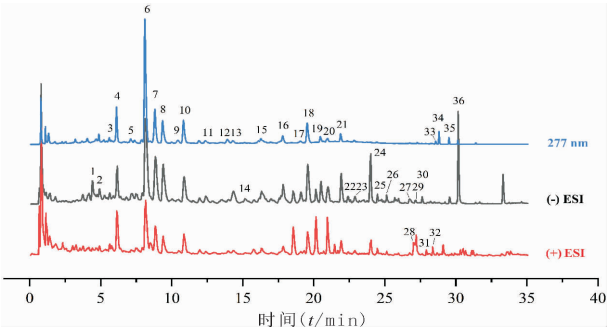


图 1　加味香薷口服液正负模式下的总离子流图和液相图(277 nm)

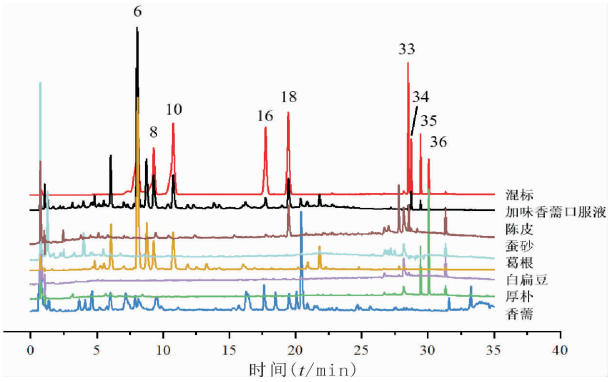


图 2　加味香薷口服液及药材混标的液相色谱图(277 nm)

3.2　加味香薷口服液治疗泄泻的网络药理学研究结果

3.2.1　加味香薷口服液与泄泻的交集靶点　加味香薷口服液化学成分对应于 681 个靶点，泄泻相关靶点 1 019 个，两者的交集靶点 107 个，见图 3。

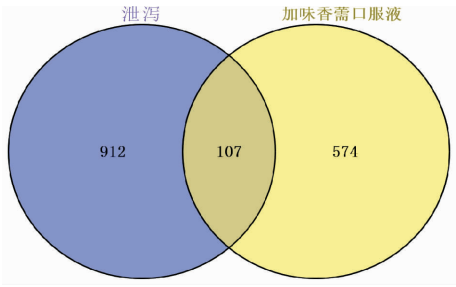


图 3　加味香薷口服液主要成分与泄泻交集靶点韦恩图

3.2.2　加味香薷口服液治疗泄泻的核心靶点　将 107 个交集靶点上传至 STRING 数据库，利用 Cytoscape 软件绘制 PPI 网络图，包括 107 个节点和 1 171 条边，见图 4。核心靶点包括白蛋白(albumin，Alb)、蛋白激酶 B(serine/threonine protein kinase AKT1，AKT1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)、肿瘤蛋白 p53(tumor protein 53，TP53)等，见表 4。

3.2.3　GO 功能和 KEGG 通路富集分析　GO 和 KEGG 分析共获得 1 489 条 BP，88 条 CC，132 条 MF 以及 175 条信号通路。其中，BP 主要包括细胞对金属离子的反应、激酶活性的正向调节、对金属离子的反应、对无机物质的反应等；CC 主要涉及刷状缘膜、刷状缘、膜筏、膜微区、质膜等；MF 主要包括跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酶结合等；KEGG 通路主要包括 PI3K－Akt 信号通路、内分泌抵抗、MAPK 信号通路等，见图 5、图 6。

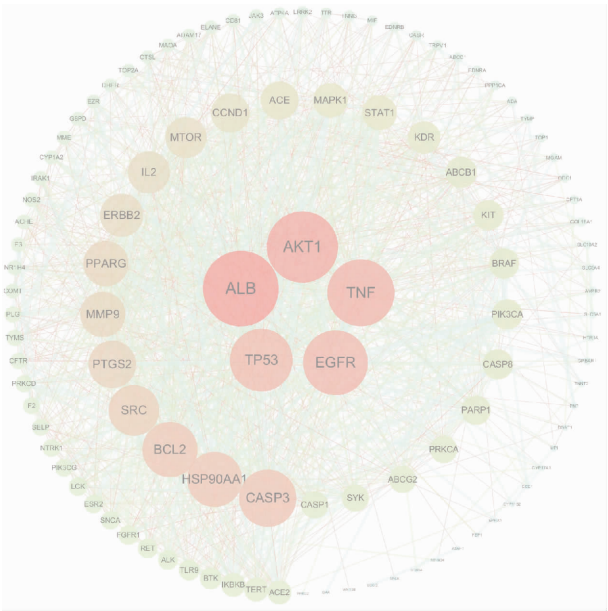


图 4　交集靶点 PPI 网络图

表 4　核心靶点信息表

靶点	中文名称	英文名称	度值
ALB	白蛋白	albumin	75
AKT1	蛋白激酶 B	serine/threonine protein kinase AKT1	71
TNF	肿瘤坏死因子	tumor necrosis factor	67
EGFR	表皮生长因子受体	epidermal growth factor receptor	65
TP53	肿瘤蛋白 p53	tumor protein 53	63
CASP3	胱天蛋白酶 3	Caspase－3	58
BCL2	B 淋巴细胞瘤－2	B－cell lymphoma－2	56
HSP90AA1	热休克蛋白 HSP 90 － α	heat shock protein HSP 90－alpha	56
SRC	原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src	proto－oncogene tyrosine－protein kinase Src	52

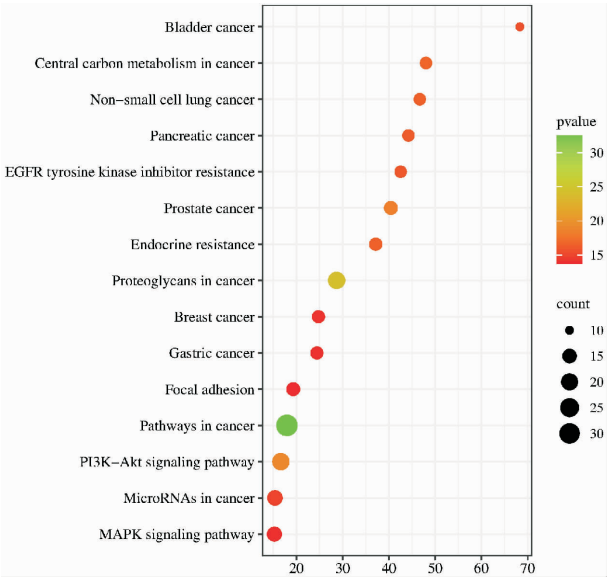


图 5　KEGG 通路富集分析气泡图

3.2.4　加味香薷口服液治疗泄泻的关键成分

“化学成分－靶点－KEGG 通路”网络图如图 7 所示。加味香薷口服液治疗泄泻的关键成分包括川陈皮素、葛根素、女贞苷、橙皮苷以及迷迭香酸（度值分别为 31、6、25、18、19），度值较高的靶点包括 EGFR、AKT1、TNF、PRKCA 及 TP53。加味香薷口服液中的化合物通过共有靶点连接多条信号通路，表明各信号通路可能相互协同治疗泄泻。

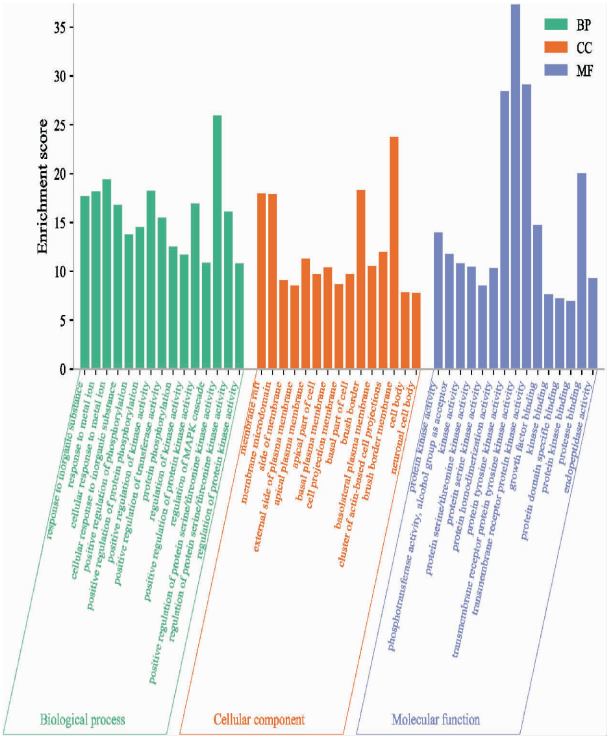


图 6　GO 功能富集分析柱形图

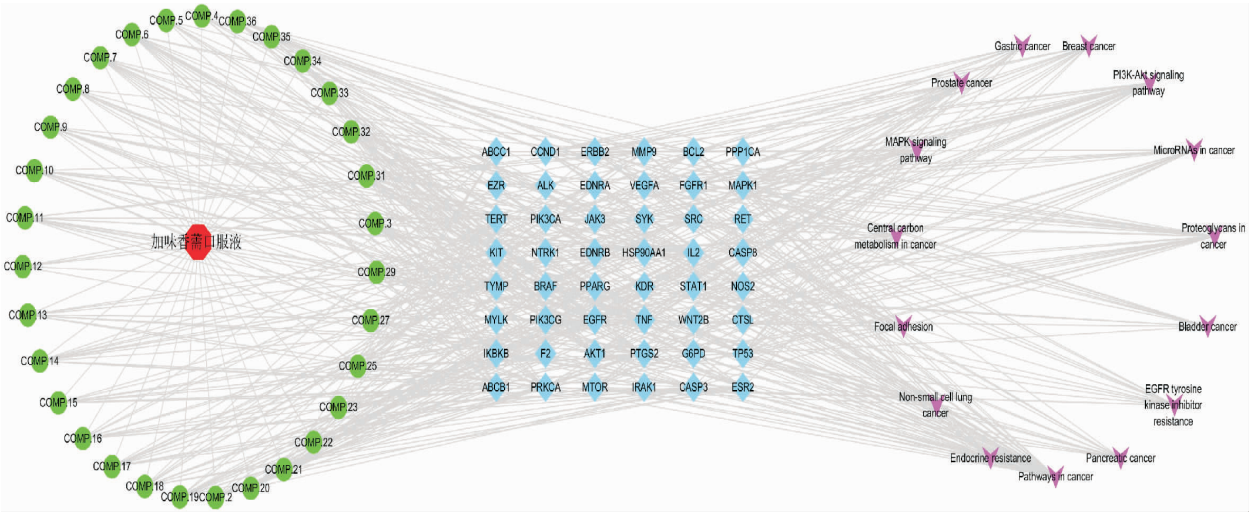


图 7　“化学成分－靶点－KEGG 通路”网络图

3.2.5　分子对接

为进一步验证网络药理学结果的准确性，选取核心靶点（EGFR、AKT1 及 TNF）作为受体、关键成分（川陈皮素、葛根素、女贞苷、橙皮苷及迷迭香酸）作为配体进行分子对接。通常情况下，配体与受体的结合能越低，表示结合的构象越稳定。结果显示，关键成分与核心靶点的分子结合能基本小于 −4 kcal · mol^{-1}，表明配体与受体具备较强的结合能力，见表 5、图 8。

表 5　关键成分与核心靶点的分子对接结合能　（kcal · mol^{-1}）

关键成分	EGFR	AKT1	TNF
川陈皮素	−4.64	−6.57	−6.07
葛根素	−6.44	−5.83	−4.55
女贞苷	−3.20	−5.06	−3.58
橙皮苷	−5.57	−6.08	−4.39
迷迭香酸	−5.67	−3.81	−5.16

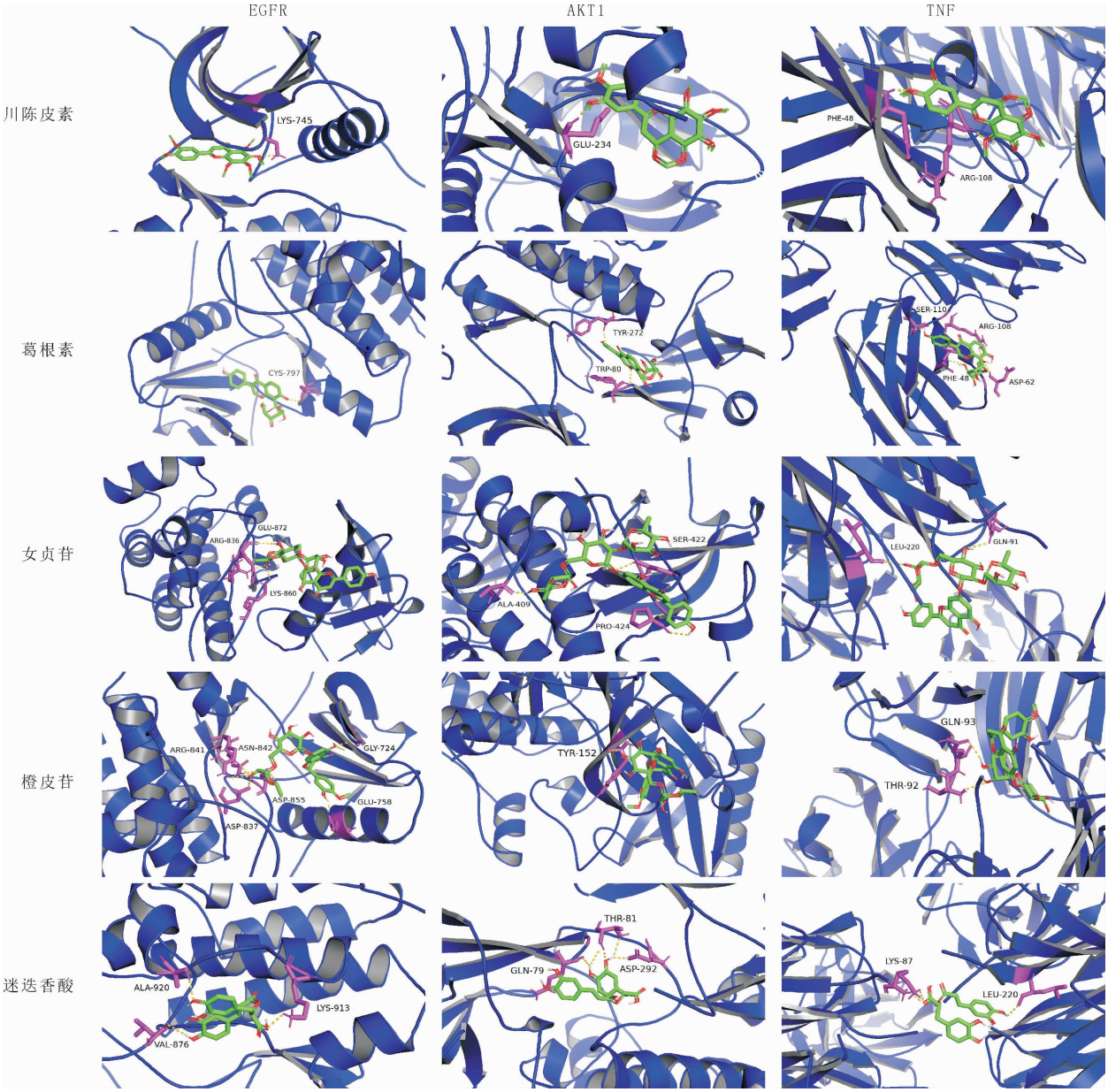


图 8　分子对接可视化图

4　讨论

本研究基于 UPLC－Q－Exactive－MS/MS 技术分析加味香薷口服液的化学成分，通过分子离子峰、质量偏差等信息，结合标准品，对比 Compound Discover、Chemspider、SciFinder 等数据库和文献，鉴定了 31 个化合物，主要包括黄酮类、酚酸类、有机酸类等。通过复方和单味药材的质谱峰指认，确定葛根来源的化合物有 18 个，陈皮 7 个，香薷 3 个，厚朴 3 个。此外，还检测到甜菊苷、甜菊双糖苷及异构体，这些来源于甜味剂成分。

前期研究发现，加味香薷口服液具有发汗、解热、止泻、抗菌、抗病毒、抗炎、镇咳及免疫调节作用[2]。熊海均[13]通过构建“脾虚泄泻”模型，发现陈皮（川陈皮素 >0.5%，橙皮苷 >5.0%）能提高胃泌素和胃动素含量（$P<0.05$），降低胃残留率，升高小肠残留率，有效改善大鼠的胃肠功能。橙皮苷以兴奋、抗炎和抗氧化等机制影响平滑肌和胃肠功能[14－16]，主要通过提高胃泌素水平，降低乙酰胆碱、P 物质、胃动素和血管活性肠肽水平来促进胃肠运动[17－18]。橙皮苷和芸香柚皮苷配伍给药对正常小鼠小肠具有推进作用[19]。葛根素能显著增加番泻叶所致小鼠泄泻的胃内残留率，降低小肠推进率与泄泻指数[20]。此外，葛根素对泄泻性肠易激综合征具有抑制作用，其机制可能与促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 的表达抑制下丘脑－垂体－肾上腺轴

活性有关。同时,通过上调 p－ERK/ERK 表达促进结肠上皮细胞增殖,上调 occludin 蛋白表达来修复结肠黏液屏障,使肠道功能得到改善[21－22]。

综上所述,加味香薷口服液可能通过川陈皮素、葛根素、女贞苷等成分,作用于 EGFR、AKT1、TNF 等靶点,从而发挥治疗泄泻的作用。本研究初步揭示加味香薷口服液治疗泄泻的药效物质基础及潜在作用机制,为后续质量控制和作用机制研究提供科学依据。鉴于血液是中药有效成分传递至靶点的主要介质(除外用药物或直接在肠道起作用的药物),研究口服中药后体内活性成分的转化显得尤为重要。未来研究将通过动物实验进一步追踪入血成分及其代谢过程,以期为深入揭示加味香薷口服液治疗泄泻的作用机制和临床应用提供坚实基础。

参考文献:

[1]张声生,王垂杰,李玉锋,等. 泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(14):1256－1260.
[2]李柯,卢茂芳,陈丹,等. HPLC 同时测定加味香薷口服液中 6 种主要活性成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):61－65.
[3]李柯,李若存,陈丹,等. 一种加味香薷口服液及其制备方法与应用:CN111135223A[P]. 2020－05－12.
[4]李柯,李若存,陈丹,等. 一种治疗感冒的中药组合物及其制备方法与应用:CN104523929A[P]. 2015－04－22.
[5]杨小双,宋信莉,宋学丽,等. UPLC－Q－Exactive－MS/MS 联合网络药理学初探金乌骨通胶囊治疗骨质疏松症的活性成分及作用机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(12):3360－3372.
[6]任艳,邓燕君,马焓彬,等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药,2020,51(18):4789－4797.
[7]HE S,WANG T Q,SHI C W,et al. Network pharmacology－based approach to understand the effect and mechanism of Danshen against Anemia[J]. J Ethnopharmacol,2022,282:114615.
[8]王婷婷,安叡,梁琨,等. 基于 UPLC－LTQ－Orbitrap 高分辨质谱的葛根芩连汤的化学成分分析[J]. 中草药,2020,51(6):1498－1507.
[9]陈俊,陈聪,彭小芝,等. 基于 UPLC－Q/TOF－MS/MS 的葛根黄芩黄连汤主要成分分析及鉴定[J]. 中药材,2019,42(9):2074－2078.
[10]陈熠敏. 基于色谱—质谱技术研究江香薷化学成分[D]. 南昌:南昌大学,2016.
[11]张珂,许霞,李婷,等. 利用 UHPLC－IT－TOF－MS 分析陈皮的化学成分组[J]. 中国中药杂志,2020,45(4):899－909.
[12]赵慧,严颖,邹立思,等. 基于超高效液相色谱－三重四极杆飞行时间串联质谱技术分析厚朴花中化学成分[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5621－5624.
[13]熊海均. 蒸陈皮的炮制工艺、质量标准及药效学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2021.
[14]李哲,李娜,崔晓燕,等. 基于网络药理学和实验验证探讨陈皮藿香汤治疗泄泻的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(23):79－86.
[15]谭人千,鞠静,凌江红. 橙皮苷促胃肠动力机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(11):2458－2460.
[16]YI R K,TIAN Y,TAN F,et al. Intervention effect of Malus pumila leaf flavonoids on Senna－induced acute diarrhea in BALB/c mice[J]. Food Sci Nutr,2020,8(5):2535－2542.
[17]YU X,SUN S,GUO Y Y,et al. Citri reticulatae pericarpium(Chenpi):botany,ethnopharmacology,phytochemistry,and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol,2018,220:265－282.
[18]谭舒舒,陈海芳,宋玉鹏,等. 枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(5):1037－1040.
[19]谭舒舒,陈海芳,罗小泉,等. 枳壳中芸香柚皮苷和橙皮苷配伍对正常小鼠小肠推进作用的影响[J]. 江西中医药大学学报,2017,29(4):73－75.
[20]钟凌云,马冰洁,叶喜德,等. 葛根主要药效成分止泻作用研究[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2015,17(1):109－113.
[21]JEON Y D,LEE J H,LEE Y M,et al. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium－induced colitis mice model[J]. Biomed Pharmacother,2020,124:109847.
[22]WANG Q S,WANG Y L,ZHANG W Y,et al. Puerarin from Pueraria lobata alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome－diarrhea[J]. Food Funct,2021,12(5):2211－2224.

收稿日期:2024－10－17

作者简介:李小兰(1998－),女,湖南衡阳人,硕士研究生,研究方向:中药新药研究与开发。

通信作者:李柯(1980－),男,湖南湘潭人,医学硕士,研究员,研究方向:中药创新药的研究与开发。E－mail:17848689@qq.com

编辑:刘凯歌