

菊花水提物的质量控制成分筛选及其网络药理学作用研究[△]

韩 星^{1*}, 李雪岩¹, 杨海洋¹, 江晓泉¹, 温浩然¹, 冀艳华¹, 汪国鹏², 刘 洋^{1#}[1.北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2.中财瀚熙(北京)生物科技发展有限公司, 北京 101503]

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3258-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.16

摘要 目的:基于多成分代谢筛选菊花的质量控制成分,并研究其网络药理学作用。方法:制备菊花水提物样品溶液。选取1只大鼠,腹腔麻醉后取其空肠段灌流菊花水提物,采用双灌流采血法收集血浆样品1;另选3只大鼠灌胃菊花水提物,采用腹主动脉采血法收集血浆样品2。采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法分析菊花水提物及血浆样品成分,并鉴定菊花水提物经代谢后的原型入血成分。采用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)和Swiss Target Prediction数据库检索筛选原型入血成分的核心靶点,并利用DAVID数据库对核心靶点的相关通路进行富集,再根据拓扑参数筛选出质量控制成分,并采用Cytoscape 3.7.1软件分析菊花质量控制成分的药理作用。结果:经UPLC-MS/MS分析后,菊花水提物中共鉴定27个化合物,其中鉴定出原型入血成分共12个。经网络药理学分析后共确定7个质量控制成分,分别是大波斯菊苷、芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷、木犀草素、田蓟苷、芹菜素、橙皮素、金合欢素,其可通过作用于代谢通路、癌症相关通路、信号转导相关通路、脂肪细胞脂解调控作用通路等治疗癌症、心脑血管疾病、神经疾病等。结论:本研究筛选了菊花水提物的可能质量控制成分,并通过网络药理学初步明确其药理作用,可为菊花药材的利用提供新的思路。

关键词 多成分代谢;网络药理学;质量控制成分;菊花水提物;药理作用

Study on Quality Control Components in Water Extract of *Chrysanthemum morifolium* and Network Pharmacology Effects

HAN Xing¹, LI Xueyan¹, YANG Haiyang¹, JIANG Xiaoquan¹, WEN Haoran¹, JI Yanhua¹, WANG Guopeng², LIU Yang¹ (1.College of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 102488, China; 2.Zhongcai Health (Beijing) Biological Technology Development Co., Ltd., Beijing 101503, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen the quality control components of *Chrysanthemum morifolium* based multiple component metabolism, and study its network pharmacology effect. METHODS: The water extract of *C. morifolium* was prepared. A total of one rats were selected, water extract of *C. morifolium* was perfused in jejunum segment after abdominal anesthesia; plasma sample 1 was collected by double perfusion collection. Other 3 rats were given water extract of *C. morifolium* intragastrically, and plasma sample 2 was collected by abdominal aorta blood collection. UPLC-MS/MS was used to analyze water extract of *C. morifolium* and plasma sample component, and prototype blood-entry component in water extract of *C. morifolium* was identified after metabolism. TCMSP and Swiss Target Prediction database were used to screen the core target of prototype blood-entry component. DAVID database was used to enrich the related pathways of core target. The quality control components were screened according to topological parameters. Cytoscape software was used to analyze pharmacological effect of quality control components of *C. morifolium*. RESULTS: After UPLC-MS/MS analysis, 27 compounds were identified in water extract of *C. morifolium*, among which there were 12 prototype blood-entry components. After network pharmacology analysis, 7 quality control components were identified, i.e. cosmosiin, apigenin-7-O-glucuronide, luteolin, tilianin, apigenin, hesperetin, acacetin. It was possible to treat cancer, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and neurological diseases by acting on metabolic pathway, cancer related pathway, signal transduction related pathway, adipocyte lipolysis regulatory pathway, etc. CONCLUSIONS: The study screen the possible quality control components of water extract of *C. morifolium*. The theoretical pharmacological effect of it can be clarified through network pharmacology, which can provide a new idea for the utilization of *C. morifolium*.

KEYWORDS Multiple component metabolism; Network pharmacology; Quality control component; Water extract of *Chrysanthemum morifolium*; Pharmacological effect

[△] 基金项目:国家中药标准化项目(No.ZYBZH-Y-HUB-20)

* 硕士研究生。研究方向:多成分药物代谢与新药创制。

E-mail:1105289802@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:多成分药物代谢与新药创制。E-mail:liuyang@bucm.edu.cn

中药的化学成分复杂,具有多成分、多靶点的特点,其代谢产物丰富,故很难控制中药的质量。目前,为了保证中药的安全性和有效性,指纹图谱和筛选代表性成分常用的两种方法^[1]。现行的2015年版《中国药典》中多以1种或几种指标成分含量的高低来评价中药质量

的优劣,但很多成分既缺乏专属性,也没有生物活性,无法应用于实际临床研究^[2]。对于中药的质量评价来说,最关键的是要找到与该中药药效相关联的成分,才能从根本上控制中药的质量。中药成分复杂,但并不是每种成分都能发挥药效作用,药物经口服后,其活性成分或次级代谢物最终均会进入血液,并作用于靶点,因此,进入血液的成分才可能是潜在的药效物质。

菊花为菊科植物菊(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)的干燥头状花序,具有散风清热、平肝明目、清热解毒的功效^[3-4]。菊花中含有多种黄酮类化合物、多酚类化合物、挥发油、氨基酸等,现代药理研究表明,菊花对心血管疾病具有较好的治疗效果,同时还具有抗氧化、抑菌、抗肿瘤、抗炎等作用^[5-6]。由于菊花的化学成分复杂,在不同标准和文献中对其质量评价的指标性成分选择具有多样化,有的选用总黄酮和总挥发油,有的选择黄酮或酚酸类成分,但是却并没有提及将入血成分作为质量控制成分^[7-8]。网络药理学从整体考虑药物与疾病的相关性,强调从药物、靶点、疾病间相互作用的系统性和整体性出发,反映中药的多成分-多靶点作用关系^[9-11]。由于中药的代谢情况复杂,多成分代谢是动物体内代谢研究最理想的分析方法^[12]。本研究以菊花为研究对象,采用多成分代谢方法和超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法鉴定菊花原型入血成分,黄酮类化合物和有机酸类化合物是菊花的主要化学成分,且在临床应用中具有多种药理活性^[6],故本研究选择菊花中常见的黄酮类及有机酸类化合物作为对照品进行分析,结合网络药理学构建“菊花原型入血成分-核心靶点-通路”网络,筛选出菊花的质量控制成分,并进行其网络药理学作用分析。

1 材料

1.1 仪器

UltiMate 3000 超高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);BT-100-1F 蠕动泵、LSP02-1B 注射泵(保定兰格恒流泵有限公司);电热恒温水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司);涡旋机(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);BSA124S 万分之一天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

菊花药材(产地:河南安阳,批号:2017110657)购自河北林生生物科技有限公司,经北京中医药大学中药学院鉴定教研室王晶娟副教授鉴定为真品;1,3-*O*-二咖啡奎宁酸(批号:111717-201402,纯度:94.5%)、4,5-*O*-二咖啡奎宁酸(批号:111894-201102,纯度:94.1%)、木犀草素(批号:111520-201605,纯度:99.6%)、田蓟苷(批号:18081445,纯度:98.0%)、芹菜素(批号:111901-201603,纯度:99.2%)、咖啡酸(批号:110885-201703,纯

度:99.7%)、绿原酸(批号:110753-201817,纯度:96.8%)、槲皮苷(批号:111538-201606,纯度:90.6%)、香叶木素(批号:111788-200801,纯度:95.7%),上述对照品均购自中国食品药品检定研究院;3,5-*O*-二咖啡酰奎宁酸(批号:Y24N8Y49009,纯度:≥98.0%)、芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷(批号:Z18A7Z13273,纯度:≥98.0%)、圣草酚(批号:Y19S9H70757,纯度:≥98.0%)、橙皮素(批号:C03F6Y1,纯度:≥98.0%)、金合欢素(批号:C12O8Q45551,纯度:≥98.0%),上述对照品均购自上海源叶生物科技有限公司;大波斯菊苷(批号:18081541,纯度:≥98.0%)、香叶木素-7-*O*-葡萄糖苷(批号:Y25D6H8203,纯度:≥96.0%),上述对照品均购自上海同田生物技术股份有限公司;乙腈、甲醇、甲酸为色谱纯,水为纯净水。

1.3 动物

SD 大鼠,♂,SPF 级,体质量 200~250 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物生产许可合格证号:SCXF(京)20150015。本研究已通过北京中医药大学伦理部的伦理审批。实验前将大鼠置于昼夜节律光照条件下,自由进食进水,适应性饲养 7 d。

2 方法

2.1 菊花水提取物与菊花对照品的制备

2.1.1 菊花水提取物的制备 取菊花药材 1 g,加入 100 mL 蒸馏水回流 1 h,放冷后过 0.22 μm 滤膜,弃粗滤液,即得菊花水提取物供试品溶液。

2.1.2 菊花各成分对照品溶液的制备 分别取“1.2”项下菊花的对照品适量,分别用甲醇超声(功率:200 W,频率:40 kHz)溶解,再用 0.22 μm 滤膜过滤,即得相应对照品溶液。

2.2 色谱与质谱条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱:CORTECS UPLC T3(100 mm×2.1 mm,1.6 μm);流速:0.3 mL/min;流动相:0.1% 甲酸(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~1 min,95%→95% A;1~20 min,95%→5% A;20~21 min,5% A;21~21.1 min,5%→95% A;21.1~22 min,95% A);进样量:5 μL;检测波长:190~400 nm[二极管阵列检测器(DAD)];柱温:40 ℃。

2.2.2 质谱条件 电喷雾电离源;正、负离子检测模式;扫描范围:质荷比(*m/z*)100~1 500;喷雾电压:+3.5 kV(正离子模式),+3.0 kV(负离子模式);鞘气体积流量:35 arb;辅助气体积流量:10 arb;辅助气温度:250 ℃;离子传输管温度:300 ℃;扫描模式:Full MS/dd-MS²,Full MS 分辨率:70 000,dd-MS²分辨率:17 500;碰撞能:20、30、40 eV。

2.3 菊花成分分析

取“2.1”项下菊花水提取物和对照品溶液,按“2.2”项

下色谱与质谱条件进样,采用 Xcalibur 软件(网址为 <https://thermo-xcalibur.updatestar.com/>)分析各成分峰的分子离子和碎片离子信息,结合相关文献以及对照品对菊花水提物的化学成分进行鉴定。

2.4 菊花多成分代谢分析

取禁食 12 h 大鼠(不禁水)4 只,腹腔麻醉,腹主动脉采血用于补充手术过程中损失的血液。另取 1 只同样禁食大鼠腹腔麻醉,选取约 10 cm 空肠段作为供试肠段,结扎肝门静脉和实验用肠段以外的血管;用生理盐水冲洗肠段后,在肠段灌流 250 mL 菊花水提取物;小心剖离颈静脉后插入静脉留置针,进行颈静脉输血系膜静脉采血,连续采血 2 h,作为血浆样品 1^[22]。同时用传统方法进行佐证,取 3 只大鼠进行菊花水提取物灌胃(4 mL)处理,0.5 h 后于腹主动脉采集血液,作为血浆样品 2。收集后的血液经离心(4 000 r/min)后取上清液 1.5 mL,分别加 3 倍甲醇沉淀蛋白,涡旋 1 min,再放置 5 min 后 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液用氮气罐吹干后再用 1.5 mL 甲醇复溶,过 0.22 μm 滤膜,按“2.2”项下色谱与质谱条件进样,分析菊花原型入血成分。

2.5 原型入血成分核心靶点的收集

将“2.4”项下得到的菊花原型入血成分代入中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库(网址为 <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)和 Swiss Target Prediction 数据库(网址为 <http://www.swisstargetprediction.ch/>),收集并整理原型入血成分所对应的靶点信息。TCMSP 数据库是一个全面的中药成分系统药理学数据库,用于查询作用靶点等信息^[13];Swiss Target Prediction 数据库是根据反向药效团匹配方法来预测原型入血成分的活性成分靶标^[14-15];基于此,笔者将每个成分对应靶点排名前 20 的作为关键靶点,再将原型入血成分和关键靶点通过 Cytoscape 3.7.1 软件构建“原型入血成分-关键靶点”网络图,再以度值的 2 倍中位数为卡值,将符合条件的关键靶点作为核心靶点。

2.6 “原型入血成分-核心靶点-通路”网络图的构建

DAVID 数据库(网址为 <https://david.ncifcrf.gov/>)是一个生物信息数据库,将生物学数据和分析工具整合为一体,可用于京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因功能(GO)的通路富集分析^[16]。将“2.5”项下筛选的核心靶点带入到 DAVID 数据库进行通路富集分析,选择满足 $P < 0.01$ 的通路进行分析^[17],并用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“原型入血成分-核心靶点-通路”网络图。在网络中,节点表示化合物、靶点或通路,每条边表示不同节点之间的相互作用关系,一个节点的度值表示网络中和节点相连的路线的条数,度值越大表明该节点越重要;介度中心数考虑了节点对信息流的控制力,该参数表示经

过一个节点的最短路径数越多,这个节点越重要;接近中心性表示节点与网络中其他所有节点联系的密切程度的最短路径距离平均值的倒数,该值越大则与其他节点联系越紧密^[18-19]。

2.7 菊花质量控制成分的网络药理学作用分析

基于“2.6”项下得到的“原型入血成分-核心靶点-通路”网络图,用 Analyze Network 功能计算该网络图各节点的拓扑参数,以节点连接度、接近中心性和介度中心数的中位数为卡值,选取同时满足 3 个卡值的成分作为菊花的质量控制成分,再采用 Cytoscape 3.7.1 软件进一步构建“质量控制成分-核心靶点-通路”网络,并研究菊花质量控制成分的网络药理学作用。

3 结果

3.1 菊花成分分析结果

经 UPLC-MS/MS 分析后,菊花对照品的总离子流图见图 1。菊花水提取物在正、负离子模式下的总离子流图见图 2。

结合图 1 和图 2 及相关参考文献^[12,20-22],共鉴定出 27 个化合物,其中有 23 个黄酮类化合物和 4 个有机酸类化合物。其中,化合物 2、4、5、12~14、16~19、21~23、25~27 是通过与菊花对照品对比鉴定得出,其余化合物均与参考文献对比鉴定得出,其他未知成分还有待进一步鉴别。菊花水提取物中各化合物的具体信息见表 1。

3.2 菊花水提取物的多成分药物代谢分析

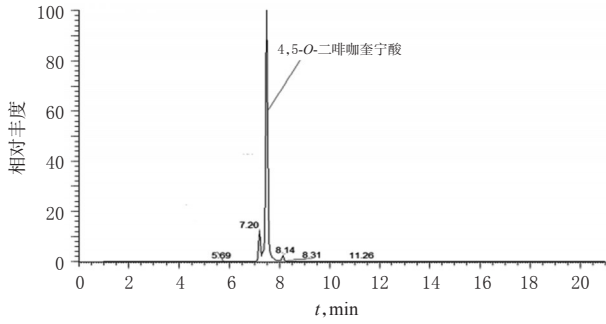
将血浆样品 1 和血浆样品 2 与菊花水提取物中成分进行对比分析,明确原型入血成分。血浆样品 1 中共鉴定得到 5 个原型入血成分;血浆样品 2 中共得到 10 个原型入血成分。结合这 2 种代谢方法分析后确定,菊花水提取物经各部位代谢后共有 12 个原型入血成分,分别为咖啡酸、1,3-*O*-二咖啡奎宁酸、3,5-*O*-二咖啡奎宁酸、大波斯菊苷、4,5-*O*-二咖啡奎宁酸、芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷、圣草酚、木犀草素、田蓟苷、芹菜素、橙皮素和金合欢素。菊花水提取物中原型入血成分的总离子流图见图 3。

3.3 菊花水提取物中原型入血成分的核心靶点分析

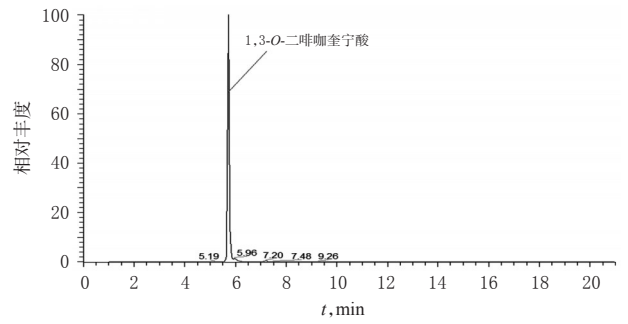
将菊花水提取物经代谢后的 12 个原型入血成分带入 TCMSP 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库后,收集并整理原型入血成分所对应的靶点信息,去重后共计获得 154 个靶点。用 Cytoscape 3.7.1 软件构建原型入血成分-靶点网络,再以度值的 2 倍中位数为卡值,共筛选到 23 个核心靶点,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 2(IL-2)、前列腺素环氧合酶 2(PTGS2)。

3.4 “原型入血成分-核心靶点-通路”网络图构建

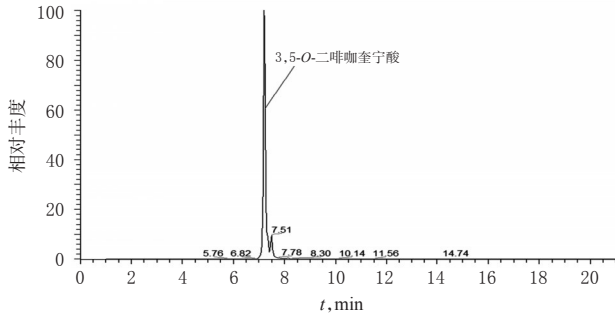
在“原型入血成分-核心靶点-通路”网络图中,共 110 个节点、290 条边。“原型入血成分-核心靶点-通路”网络图见图 4。



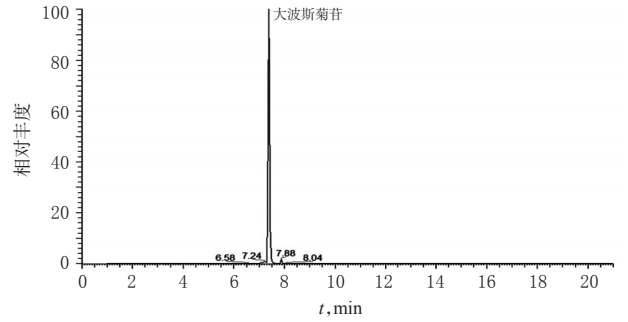
A. 4,5-O-二咖啡奎宁酸



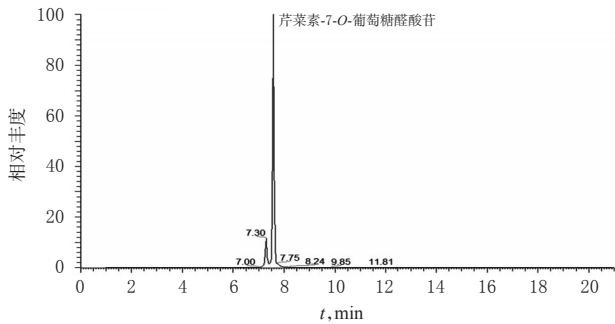
B. 1,3-O-二咖啡奎宁酸



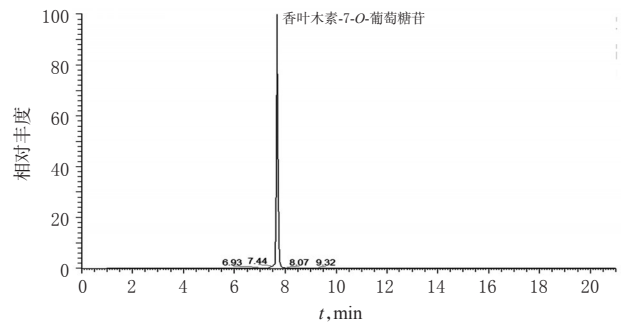
C. 3,5-O-二咖啡奎宁酸



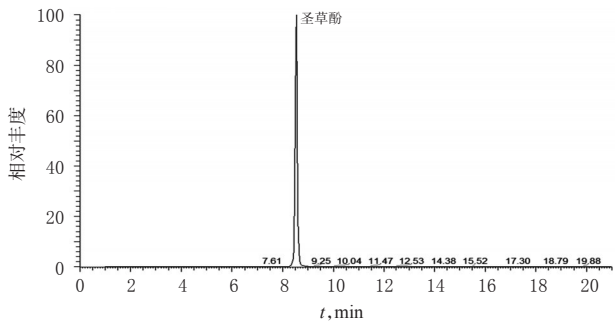
D. 大波斯菊苷



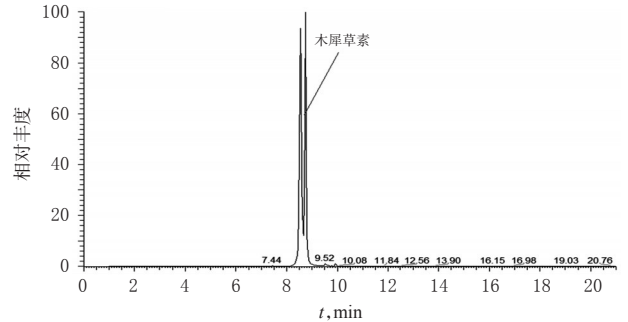
E. 芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷



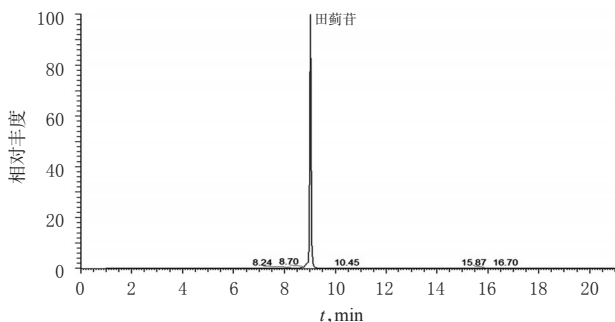
F. 香叶木素-7-O-葡萄糖苷



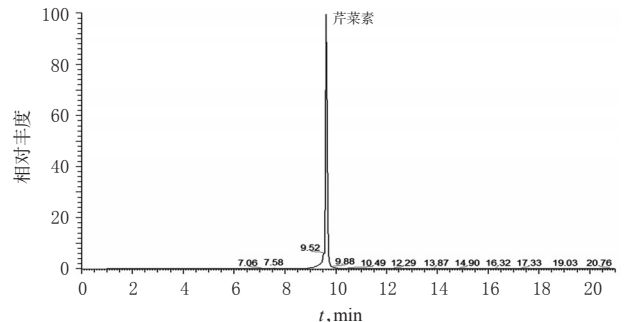
G. 圣草酚



H. 木犀草素



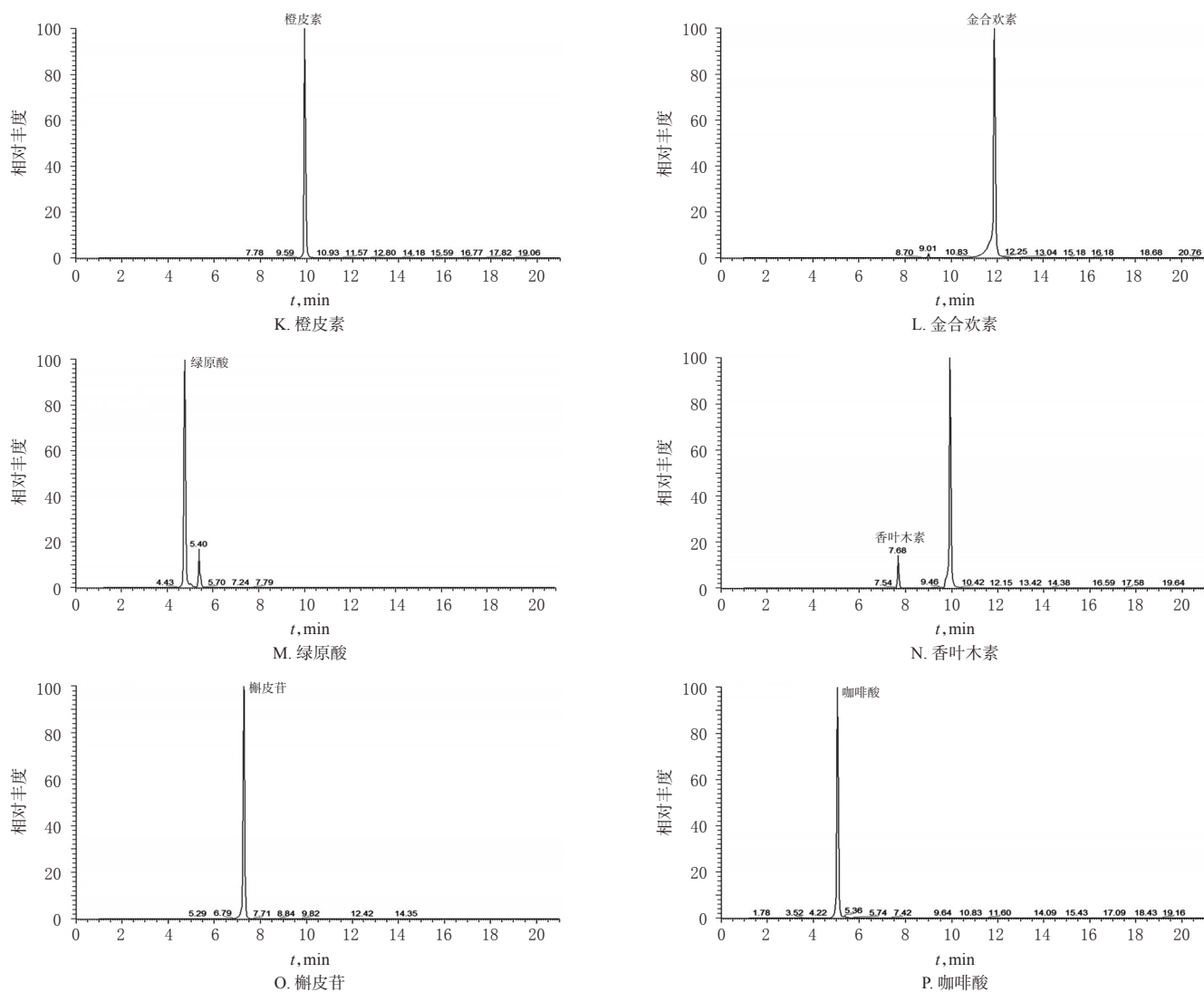
I. 田菊苷



J. 芹菜素

图1 菊花对照品的总离子流图

Fig 1 TIC diagram of *C. morifolium* control



续图 1

Continued fig 1

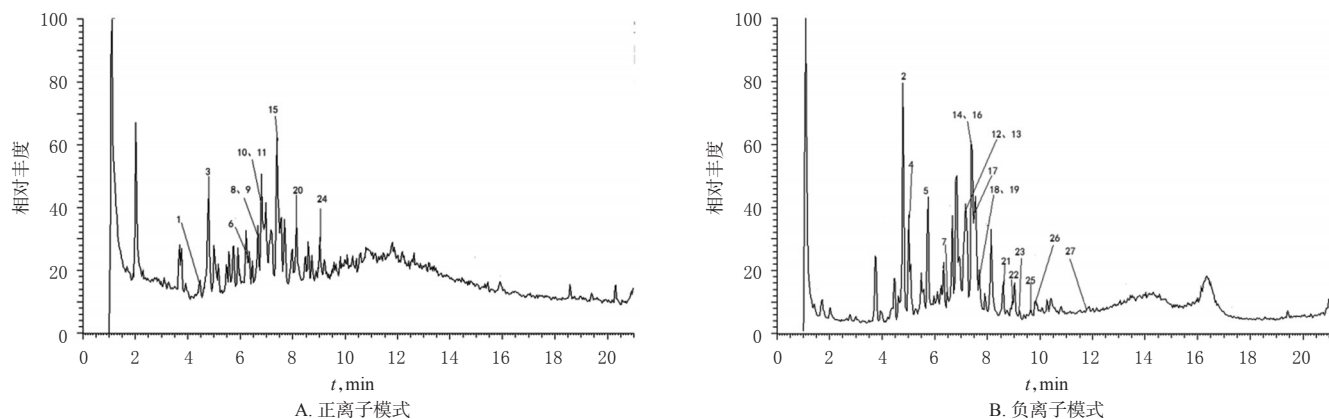


图 2 菊花水提取物在正、负离子模式下的总离子流图

Fig 2 TIC diagram of water extract of *C. morifolium* under positive and negative ion mode

3.5 菊花质量控制成分的网络药理学作用分析

采用 Cytoscape 3.7.1 软件中的 Analyze Network 功能计算“原型入血成分-核心靶点-通路”网络图中 110 个节点的拓扑参数,以节点连接度、接近中心性和介度中

心数的中位数 3、0.385 2、0.002 5 为卡值选取同时满足 3 个卡值的化合物作为菊花的质量控制成分,结果,共筛选出大波斯菊苷、芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷、木犀草素、田蓟苷、芹菜素、橙皮素、金合欢素 7 个化合物作为菊花

表1 菊花水提取物中各化合物的具体信息

Tab 1 General information of chemical components in water extract of *C. morifolium*

序号	保留时间, min	化合物名称	分子量	离子模式	分子式
1	4.54	花旗松素 ^[20]	305.065 2	+	C ₁₅ H ₁₂ O ₇
2	4.78	绿原酸	353.087 3	-	C ₁₈ H ₁₆ O ₈
3	4.80	新绿原酸 ^[21]	355.069 2	+	C ₁₈ H ₁₆ O ₈
4	5.08	咖啡酸	179.033 5	-	C ₈ H ₆ O ₄
5	5.74	1,3-O-二咖啡奎宁酸	515.119 1	-	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂
6	6.41	异鼠李素 ^[20]	317.065 4	+	C ₁₆ H ₁₂ O ₇
7	6.56	芦丁 ^[22]	609.146 2	-	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆
8	6.65	木犀草素-7-O-芸香苷 ^[21]	595.165 0	+	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅
9	6.68	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷 ^[20]	465.102 3	+	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂
10	6.75	槲皮素 ^[23]	303.049 2	+	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
11	6.81	木犀草素-7-O-葡萄糖苷 ^[21]	449.107 1	+	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁
12	7.20	3,5-O-二咖啡奎宁酸	515.119 2	-	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂
13	7.27	槲皮苷	447.093 0	-	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁
14	7.38	大波斯菊苷	431.098 2	-	C ₁₈ H ₁₆ O ₁₀
15	7.40	芹菜素-7-O-葡萄糖苷 ^[21]	433.112 3	+	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀
16	7.48	4,5-O-二咖啡奎宁酸	515.119 3	-	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂
17	7.58	芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷	445.077 5	-	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁
18	7.68	香叶木素-7-O-葡萄糖苷	461.108 9	-	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁
19	7.68	香叶木素	299.055 8	-	C ₁₄ H ₁₂ O ₆
20	8.12	芹菜素-7-O-(6'-丙二酰)葡萄糖苷 ^[21]	519.112 9	+	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃
21	8.54	圣草酚	287.056 0	-	C ₁₅ H ₁₂ O ₆
22	8.73	木犀草素	285.040 4	-	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
23	9.01	田蓟苷	491.119 5	-	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀
24	9.02	阿卡西汀-7-O-葡萄糖苷 ^[21]	447.091 8	+	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀
25	9.62	芹菜素	269.045 4	-	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
26	9.92	橙皮素	301.071 6	-	C ₁₆ H ₁₄ O ₆
27	11.88	金合欢素	283.061 1	-	C ₁₄ H ₁₂ O ₅

的质量控制成分。

利用Cytoscape 3.7.1软件对7个质量控制成分对应的靶点与通路进行整合,构建“质量控制成分-核心靶点-通路”网络图,见图5。7个质量控制成分可作用于21个核心靶点(23个核心靶点中有2个靶点与质量控制成分不相关,故剔除),涉及相关通路75条。度值排名前5的靶点有磷脂醇-3-激酶(PIK3CG)、表皮生长因子受体(EGFR)、TNF、PTGS2和IL-2,度值越大说明该节点越关键。将上述核心靶点进行文献验证,结果表明,PIK3CG编码蛋白属于磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的亚型,可用于治疗慢性支气管炎和冠心病等^[23-24];EGFR、TNF、IL-2、PTGS2均可参与炎症反应,可发挥抗炎、抑菌、抗肿瘤等作用^[25-27]。通路的富集结果显示,质量控制成分的关键靶点主要与代谢通路(如氮素代谢)、癌症相关通路(如前列腺癌)、细胞生长分化增殖通路(如T细胞受体信号通路、PI3K信号通路)、脂肪调控作用通路(如脂肪细胞脂解调节信号通路)、神经调节相关通路(如蛋白酪氨酸激酶受体信号通路)等有关。由此推测菊花中的质量控制成分理论上在治疗癌症、心脑血管疾病、神经疾病等方面有一定的功效,同时会发挥抗炎、促进代谢等作用。

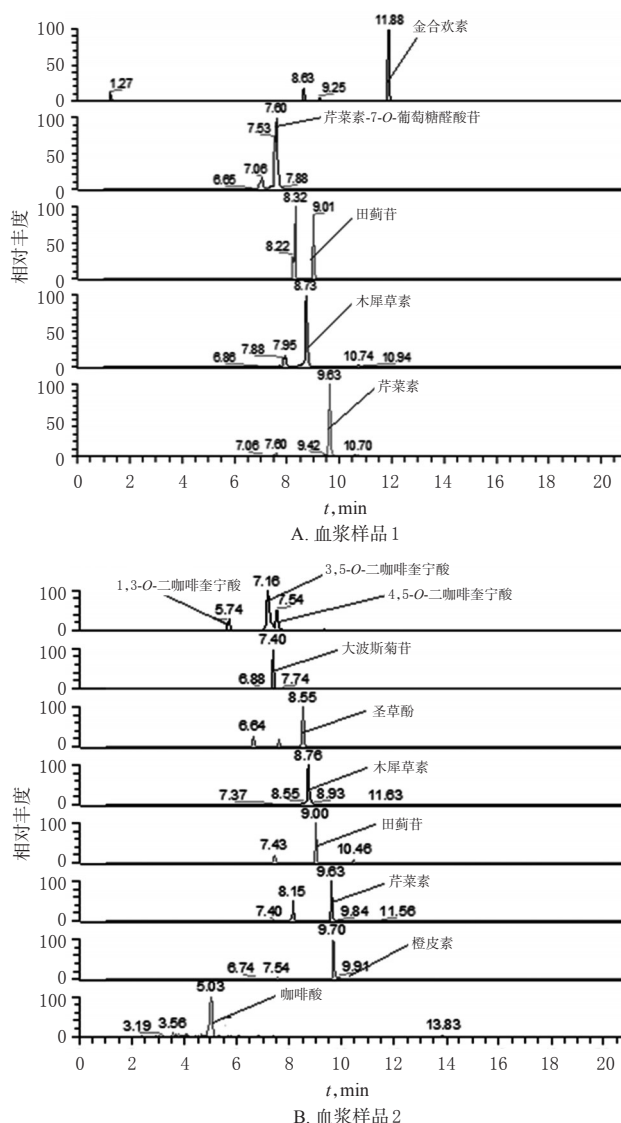


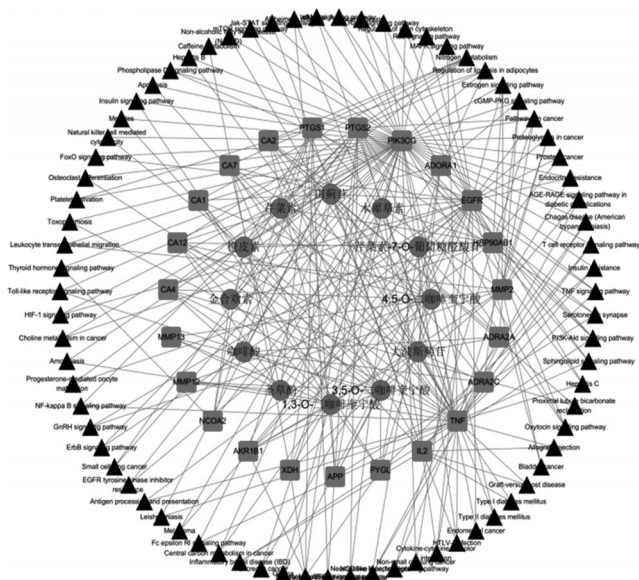
图3 菊花水提物中原型入血成分的总离子流图

Fig 3 TIC diagram of prototype blood-entry components in water extract of *C. morifolium*

4 讨论

目前,多数研究中药或中药复方的代谢情况,仅反映了药物在血浆、胆汁、尿液及粪便的最终代谢情况,未能反映药物在每个部位的代谢情况。而多成分代谢的在体动物实验代谢研究是最理想的具体代谢部位研究方法^[12],本研究以在体动物实验为基础,将在体动物实验结合灌流和输血技术,在代谢部位长时间、高含量获得多成分代谢样品,探究了多成分体内动态代谢情况,更加真实地反映了其在体内的吸收代谢轮廓。该方法基于原型入血成分是潜在的药效物质,不仅可以排除中药中大量无效成分的干扰,锁定绝大部分药效成分,而且能够明确各成分的代谢变化规律。

关键靶点的通路富集分析发现,菊花能影响不同功能的通路。信号转导相关通路如PI3K/蛋白激酶信号通路与心脑血管疾病和细胞分化功能有关,经文献^[9]验证

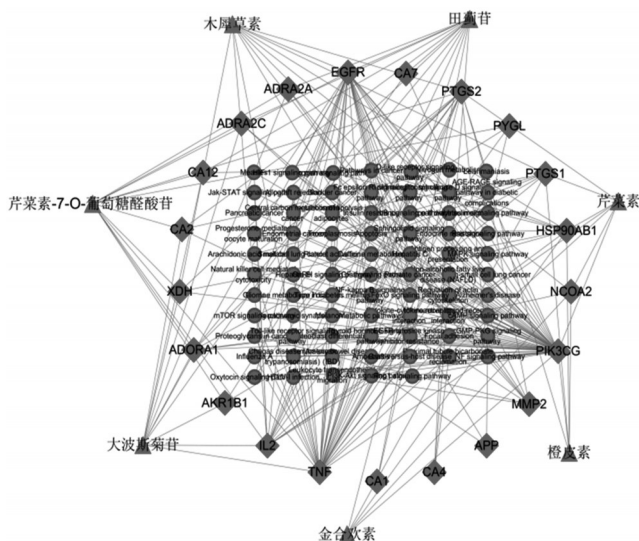


注:圆形表示原型入血成分;正方形表示核心靶点;三角形表示通路

Note: the circle represents prototype blood-entry components; the square represents the core target; the triangle represents the pathway

图4 “原型入血成分-核心靶点-通路”网络图

Fig 4 Network plot of “prototype blood-entry component-core target-pathway”



注:圆形表示通路;菱形表示核心靶点;三角形表示质量控制成分

图5 “质量控制成分-核心靶点-通路”网络图

Fig 5 Network plot of “quality control component-core target-pathway”

菊花具有舒张血管、改善心肌缺血及心肌缺血再灌注、抗心律失常和降血压、降血脂等作用。关键靶点作用于脂肪细胞脂解通路和代谢通路,其机制可能与通过增加肝中的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR),调节与脂代谢相关的靶基因肝细胞固醇调节元件结合蛋白

(SREBP-1c)、脂肪酸合成酶(FAS)、脂蛋白脂肪酶(LPL)等的表达以及增加肝的抗氧化作用有关^[28]。菊花对前列腺癌有一定的抑制作用,研究表明菊花中的抗癌物质主要为木犀草素和芹菜素等,主要通过抑制肿瘤细胞增长和促进肿瘤细胞凋亡来抑制癌症^[29]。

综上所述,本文最终确定大波斯菊苷、芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷、木犀草素、田蓟苷、芹菜素、橙皮素、金合欢素7个成分为菊花质量控制成分,并基于网络药理学分析其药理作用,以期为菊花药材的利用提供新的思路。

参考文献

- [1] XIANG W, SUO TC, YU H, et al. A new strategy for choosing “Q-markers” via network pharmacology, application to the quality control of a Chinese medical preparation[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): 858-868.
- [2] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展[J]. *中草药*, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 310-311.
- [4] 王德胜, 黄艳梅, 石岩, 等. 菊花化学成分及药理作用研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2018, 46(23): 9-11, 17.
- [5] 潘芸芸, 冉聪, 刘琼, 等. 4种食用菊花主要成分分析[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(12): 248-253.
- [6] 谢占芳, 张倩倩, 朱凌佳, 等. 菊花化学成分及药理活性研究进展[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2015, 34(4): 290-300.
- [7] 李宗, 陈在敏, 廖雷生, 等. 菊花中绿原酸的含量测定[J]. *中国中药杂志*, 1999, 24(6): 329-330.
- [8] 王如峰, 雷帆, 丁怡, 等. 菊花-槐花总黄酮的制备工艺及质量控制[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(22): 2980-2984.
- [9] GAO L, WANG KX, ZHOU YZ, et al. Uncovering the anticancer mechanism of compound kushen injection against HCC by integrating quantitative analysis, network analysis and experimental validation[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 624-638.
- [10] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于网络药理学的吴茱萸汤作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 211-218.
- [11] 张晓因, 张军平, 徐士欣, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗高血压潜在机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(24): 5865-5875.
- [12] 刘洋, 潘艳丽, 王晶娟, 等. 多成分药物代谢理论及技术方法分析[J]. *中草药*, 2014, 45(12): 1663-1667.
- [13] 李强, 杜晨晖, 张敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分[J]. *中草药*, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [14] 李杰, 石金凤, 聂欣, 等. 基于网络药理学的四物汤治疗原发性痛经的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 157-163.

ADRB2(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响^Δ

任丹阳^{1*},涂彩霞¹,李惠英¹,李云巍¹,李明²,叶冬梅²,沈建玲¹,郭品¹,李远丽³,徐涛⁴,张泉^{2#}(1.昆明医科大学附属儿童医院药剂科,昆明 650228;2.昆明医科大学附属儿童医院呼吸科,昆明 650228;3.昆明医科大学海源学院药学院,昆明 650106;4.安徽医科大学药学院,合肥 230032)

中图分类号 Q343.1⁺2;R256.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3265-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.17

摘要 目的:研究ADRB2(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响。方法:选取2016年11月—2019年7月昆明市儿童医院门诊就诊的171例难治性哮喘患儿,统计其ADRB2(rs1042713)基因型分布及其抗胆碱能药物临床疗效[哮喘控制测试(C-ACT)评分、第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中断流量(MMEF)],对不同基因型患儿使用抗胆碱能药物治疗的应答效果进行统计分析。结果:171例难治性哮喘患儿中,148例患儿给予抗胆碱能药物治疗,其中71例ADRB2(rs1042713)AA基因型患儿中50例有应答,77例ADRB2(rs1042713)GA基因型中36例有应答。统计结果分析表明,71例AA基因型患儿使用抗胆碱能药物治疗后C-ACT评分、FEV1、FVC、PEF、MMEF改善较大,与GA基因型患儿比较差异有统计学意义($P<0.05$);AA基因型对抗胆碱能药物的应答率是GA基因型的2.71倍[OR=2.71,95%CI(1.38,5.34), $P=0.005$]。结论:ADRB2(rs1042713)基因多态性检测对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘具有一定指导意义,其中AA基因型的应答较好。

关键词 难治性哮喘;ADRB2(rs1042713);基因多态性;抗胆碱能药物;儿童

- [15] 林昶,杨欣,朱臻,等.新疆红花挥发油GC-MS分析及药理作用的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):104-111.
- [16] 庄振杰,李佳容,黄慈辉,等.基于网络药理学的女贞子-黄芪药对的抗癌机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):195-202.
- [17] 邹迪新,王昭懿,杨冉冉,等.五子衍宗丸网络药理机制初探[J].中药材,2018,41(12):2893-2900.
- [18] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等.网络药理学研究中的网络分析技术[J].国际药学研究杂志,2016,43(3):399-409.
- [19] YU G, WANG W, WANG X, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of Zuojinwan for treatment of gastritis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):292.
- [20] 白海玉,刘宝忠,霍金海.基于液质联用技术的野菊花中黄酮成分分析[J].中国中医药科技,2018,25(6):56-60.
- [21] NIU Y, YIN L, LUO S, et al. Identification of the anti-oxidants in flos chrysanthemi by HPLC-DAD-ESI/MS (n) and HPLC coupled with a post-column derivatisation system[J]. *Phytochem Anal*, 2012, 24(1):59-68.
- [22] 向青,王小花,林慧,等. HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS 法的银黄颗粒主要成分定性定量研究[J].中成药,2015,37(1):105-112.
- [23] 任青措,余羊羊,切尼项毛,等.藏药沙棘总黄酮防治慢性支气管炎的网络药理学研究[J].中国药房,2018,29(22):3119-3124.
- [24] 宋丽.中国北方地区汉族人群PIK3CG基因多态性与冠心病的关联研究[D].长春:吉林大学,2012.
- [25] 李欣,王欢欢,许静,等.基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS及网络药理学的复方黄柏液治疗糖尿病足活性成分研究[J].中国中药杂志,2019,44(10):2110-2117.
- [26] 徐婷,麦葭沂,向俊,等.“黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J].中药材,2017,40(9):2195-2201.
- [27] 彭艳梅,张静怡,崔慧娟,等.基于网络药理学分析止痒平肤液治疗靶向药相关皮疹和皮肤瘙痒的分子机制[J].中医杂志,2018,59(19):1674-1678.
- [28] 崔艳.菊花提取物抑制小鼠高脂性脂肪肝形成及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [29] 孙向珏,沈汉明,朱心强.菊花提取物抗肿瘤作用的研究进展[J].中草药,2008,39(1):148-151.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81700522);云南省卫生科技计划项目(No.2018NS0174);昆明市卫生科技人才培养项目(No.2019-后备人选-32)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学与药物基因组学。电话:0871-63308948。E-mail:rendy007@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:儿童哮喘的诊疗。电话:0871-63308948。E-mail:zhangquan@etyy.cn

(收稿日期:2019-07-01 修回日期:2019-09-15)

(编辑:唐晓莲)