

本文引用: 王俊帅, 王雪仪, 王雪颖, 刘臻茵, 赵振霞, 刘永利, 李 挥. UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 联合网络药理学分析清肺汤抗肺炎活性作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(12): 2267-2276.

UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 联合网络药理学分析 清肺汤抗肺炎活性作用机制

王俊帅^{1,2}, 王雪仪^{1,2}, 王雪颖^{1,2}, 刘臻茵^{1,2}, 赵振霞², 刘永利^{2*}, 李 挥^{2*}

1. 河南大学药学院, 河南 开封 475000; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050227

〔摘要〕 **目的** 采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 和网络药理学探讨清肺汤抗肺炎的作用机制。**方法** 通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 法进行分析, 鉴定清肺汤的主要化学成分, 结合 Swisstarget 收集清肺汤主要化学成分的作用靶点; 利用 OMIM、Drug-Bank 及 GeneCards 等数据库获取“肺炎”的相关靶点, 并与清肺汤化学成分靶点取交集筛选出共同靶点, 通过蛋白质相互作用网络构建及 GO、WikiPathways 通路富集分析确定清肺汤治疗肺炎的重要信号通路。**结果** 通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 从清肺汤中鉴别出 142 种活性成分, 获得 200 个清肺汤成分与肺炎交集靶点, 构建网络后获取了 44 个潜在有效成分和 131 个肺炎关键靶点。KEGG 通路富集分析表明, 清肺汤通过 MAPK3 信号通路、EGFR 信号通路、LCK 信号通路等多种信号通路以及白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等多靶点发挥抗肺炎的作用。**结论** 清肺汤中的活性成分可通过多通路、多靶点发挥调节免疫、抗炎、调节细胞凋亡、抗病毒感染和改善肺纤维化的作用, 从而起到治疗肺炎的作用。

〔关键词〕 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS; 清肺汤; 肺炎; 网络药理学; 作用机制

〔中图分类号〕 R284.1

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.12.019

Analysis of the mechanism of action of Qingfei Decoction's anti-pneumonia activity by UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS combined with network pharmacology

WANG Junshuai^{1,2}, WANG Xueyi^{1,2}, WANG Xueying^{1,2}, LIU Zhenyin^{1,2}, ZHAO Zhenxia²,

LIU Yongli^{2*}, LI Hui^{2*}

1. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China; 2. Hebei Institute for Drug and Medical Device Inspection, Shijiazhuang, Hebei 050227, China

〔Abstract〕 **Objective** To explore the mechanism of action of Qingfei Decoction's anti-pneumonia activity using UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS and network pharmacology. **Methods** The major chemical components of Qingfei Decoction were analyzed and identified by UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS. Targets of the identified components were collected using Swisstarget; pneumonia-related targets were retrieved from OMIM, DrugBank, and GeneCards databases. Common targets between the identified components of Qingfei Decoction and pneumonia were screened by taking their intersection. Protein-protein interaction (PPI) network construction and GO/WikiPathways enrichment analyses were performed to identify key signaling pathways involved in Qingfei Decoction's

〔收稿日期〕 2024-03-28

〔基金项目〕 河北省自然科学基金项目(H2022329003)。

〔通信作者〕 * 李 挥, 男, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: lihui7171@163.com; 刘永利, 男, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, E-mail: liuyongli2008@126.com。

treatment of pneumonia. **Results** A total of 142 active ingredients were identified from Qingfei Decoction by UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS, yielding 200 intersecting targets between the ingredients and pneumonia. Network construction identified 44 potential effective components and 131 key pneumonia-related targets. KEGG pathway enrichment analysis indicated that Qingfei Decoction exerted its anti-pneumonia effects through multiple signaling pathways, including the MAPK3 signaling pathway, EGFR signaling pathway, and LCK signaling pathway, as well as multiple targets such as interleukin-5 (IL-5), interleukin-2 (IL-2), and thymic stromal lymphopoietin (TSLP). **Conclusion** The active ingredients in Qingfei Decoction can exert therapeutic effects against pneumonia via multi-pathway and multi-target mechanisms, including immune regulation, anti-inflammatory action, modulation of apoptosis, antiviral effects, and mitigation of pulmonary fibrosis.

[**Keywords**] UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS; Qingfei Decoction; pneumonia; network pharmacology; mechanism of action

肺炎是指由病毒、细菌、化学污染物等因素引起的疾病,涉及肺泡、肺间质及肺叶部位的炎性病变,在老年与幼儿人群高发,末期可引发败血症及呼吸衰竭^[1]。临床肺炎的治疗包括抗感染治疗、对症治疗、支持治疗及并发症治疗^[2-3]。抗感染治疗是肺炎治疗的主要环节之一,治疗的药物主要包括抗生素、抗病毒药物和抗真菌药物等,但该类药物在临床应用中易产生耐药性和不良反应^[4-5]。因此,从中药中寻找治疗肺炎新药意义重大。

清肺汤出自《万病回春·咳嗽门》,是明朝龚廷贤用于治疗咳嗽的经典名方。清肺汤为《古代经典名方目录(第一批)》收录的汤剂之一,其由黄芩、桔梗、茯苓、橘红和贝母等 15 味中药组成,原文记载“清肺汤治一切咳嗽,上焦痰盛”^[6]。总结古籍及文献中关于清肺汤功效主治的记载,其功效为清肺化痰止咳,临床常用于治疗支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、肺结核、慢性咽炎、支气管喘息、心脏性喘息等病症^[7-8]。现代药理作用研究表明,清肺汤可有效改善肺炎患者的血液生化、病理影像学指标,具有依从性好、用药周期短、副作用小等优点^[9-10]。但其治疗肺炎的药效物质基础和作用机制尚不明确,因此,对其药效物质基础和作用机制进行阐释有利于指导其临床应用。

中药复方起效机制研究的复杂性主要体现在成分组成、生物学效应两个方面,而网络药理研究模式可以有序地将药物化学、药理学、生物信息学等学科与系统网络分析相结合,从基因分布、分子功能和信号通路等角度解释中药复方如何通过多组分影响多通路、多靶点发挥作用,该研究模式特别适合中药复方作用机制的阐释^[11]。本研究通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 对清肺汤中化学成分进行鉴定,采用网络药理学技术探寻清肺汤治疗肺炎的主要有效成分和作用机制,以期在分子层面上阐释清肺汤多成分、多途径和多靶点发挥抗肺炎作用的科学内涵,

为其治疗肺炎的临床应用提供参考,同时为其深入的作用机制研究奠定基础。

1 材料与仪器

1.1 试药与试剂

当归(批号: DGY-2, 产地: 甘肃岷县) 2.61 g、栀子(批号: ZZYP-10, 产地: 福建福鼎) 2.61 g、桔梗(批号: JGYP-3, 产地: 河北安国) 3.73 g、黄芩(批号: HQYP-6, 产地: 内蒙古赤峰) 5.60 g、麦冬(批号: MDYP-5, 产地: 四川三台县) 2.61 g、甘草(批号: GCYP-6, 产地: 新疆库尔勒博湖县) 1.12 g、苦杏仁(批号: KXRY-7, 产地: 河北怀来) 2.61 g、五味子(批号: WWZY-11, 产地: 辽宁新宾) 1 g、茯苓(批号: FLYP-11, 产地: 安徽岳西) 3.73 g、橘红(批号: JHYP-5, 产地: 湖南常德) 3.73 g、浙贝母(批号: ZBMYP-11, 产地: 浙江宁波) 3.73 g、桑白皮(批号: SBPYP-13, 产地: 重庆石柱) 3.73 g、天冬(批号: TDYP-12, 产地: 重庆石柱) 2.61 g、生姜(批号: SJYP-02, 产地: 云南文安县) 2 g、大枣(批号: DZYP-06, 产地: 新疆若羌县) 6 g, 所用饮片经北京中医药大学任广喜讲师鉴定为正品, 且经检验均符合《中华人民共和国药典》(2020 年版)质量标准相关要求。水(广州屈臣氏食品饮料有限公司); 乙腈(质谱级, 德国 Merck 公司); 甲酸(质谱级, 美国 Sigma 公司)。

1.2 仪器

Vanquish Horizon 型超高效液相色谱仪、UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 质谱仪(美国 Thermo Scientific 公司); BT25S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); JM-B10002 型电子天平(余姚市纪铭称重校验设备有限公司); KQ2200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); LC-10N-50A 型台式真空冷冻干燥机(上海力辰仪器科技有限公司); Milli-Q 型超纯水净化系统(美国 Millipore 公司)。

2 方法

2.1 清肺汤物质基准冻干粉的制备

处方各药饮片粉碎为过4目筛不过10目筛的粗颗粒,10倍水浸泡30 min,先用1 200 W武火煮沸,后转600 W火继续煎煮45 min,趁热以200目滤除药渣,收集滤液,真空冷冻干燥($T < -40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $V_{\text{ac}} < 20\text{ Pa}$)60 h。

2.2 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS的清肺汤化学成分鉴定研究

2.2.1 色谱条件 色谱柱为Waters Acquity BEH C_{18} 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B);梯度洗脱(0~5 min, 5% $\rightarrow$ 7%B;5~15 min, 7% $\rightarrow$ 15%B;15~25 min, 15% $\rightarrow$ 18%B;25~45 min, 18% $\rightarrow$ 20%B;45~55 min, 20% $\rightarrow$ 25%B;55~65 min, 25% $\rightarrow$ 75%B;65~70 min, 75% $\rightarrow$ 95%B);流速为0.3 mL $\cdot$ min $^{-1}$;柱温为35 $^{\circ}\text{C}$;进样量为5 μL 。

2.2.2 质谱条件 HESI采用正、负离子扫描模式,喷雾电压为3.5 kV;毛细管温度为320 $^{\circ}\text{C}$,辅助气温度为400 $^{\circ}\text{C}$;扫描范围为 m/z 100~1 000;Full MS、dd-MS 2 分辨率分别为 7×10^4 、 1.75×10^4 ;S-lens RF level为55;辅助气流速为10 arb,鞘气流速为35 arb;NCE为30、35、40。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取清肺汤物质基准冻干粉0.2 g,精密加入25 mL 75%甲醇,密塞,称定重量,超声处理20 min(250 W, 40 kHz),75%甲醇补足失重量,用0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得供试品溶液。

2.2.4 数据采集与分析 首先将供试品溶液按照“2.1.1”项下的条件进行质谱分析,利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、人类代谢组数据库(human metabolome database, HMDB)和MassBank数据库(<https://massbank.eu/>)收集关于清肺汤的相关内容,构建清肺汤成分自建库,根据分子量、碎片离子、不同种类化合物的化学键断裂规律及相关文献资料,并通过与标准品进行比对来对化合物的结构进行解析。

2.3 基于网络药理学的清肺汤治疗肺炎作用机制研究

2.3.1 清肺汤中主要活性成分和靶标蛋白筛选 根据UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS的鉴定结果,设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条件,建

立清肺汤的主要有效成分数据库并得到相关作用靶点信息。

2.3.2 肺炎靶点的收集和清肺汤抗肺炎的潜在作用靶点预测 通过Swiss target(<http://www.swisstarget-prediction.ch/>)对“2.2.1”中清肺汤化学成分组的作用靶点进行预测,规范名称、去除重复项,得到清肺汤活性成分的作用靶点组。进一步在OMIM(<https://www.omim.org/>)、DrugBank(<https://go.drugbank.com/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>, relevance score > 1)和PharmGKB(<https://www.pharmgkb.org/>)数据库,以“pneumonia”作为关键词进行检索、规范名称并去除重复项,得到肺炎相关的作用靶点,并与预测得到的清肺汤活性成分的作用靶点组取交集并绘制韦恩图,以得到清肺汤治疗肺炎的潜在作用靶点。

2.3.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络和“化学成分-作用靶点”网络的构建 将“2.2.2”中得到的清肺汤治疗肺炎的潜在作用靶点导入STRING 11.5(<https://cn.string-db.org/>),限定物种为“Homo sapiens”,将筛选后的结果保存为“TSV”格式,导入Cytoscape 3.7.1软件(<https://www.cytoscape.org/>)对其进行可视化,以“String Physical Score > 0.132 , Network Size > 3 ”为条件,使用Cytoscape的MCODE功能对蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)网络进行分析。并利用Cytoscape软件完成“化合物-作用靶点”网络的构建。

2.3.4 基因本体富集分析 通过DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)和WikiPathways数据库(<https://www.wikipathways.org/index.php/WikiPathways>)对得到的交集靶点进行GO富集分析,输入潜在作用靶点并限制物种为人,得到的分析结果以 $P < 0.05$ 为指标进行筛选。使用R语言对结果进行可视化处理,分析得到清肺汤治疗肺炎的作用机制。

3 结果

3.1 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS的清肺汤化学成分分析

清肺汤正、负离子扫描模式的总离子流图见图1,将质谱数据导入Xcalibur 4.1中的Qual Browser程序,调取MS离子并模拟分子式,结合MS 2 碎片离子、数据库(Massbank of North America、MassBank Europe)及文献共鉴定出142个化合物,其中黄酮及其苷类成分占比较大。其中92个化合物可明确其归属,其详细信息见表1。

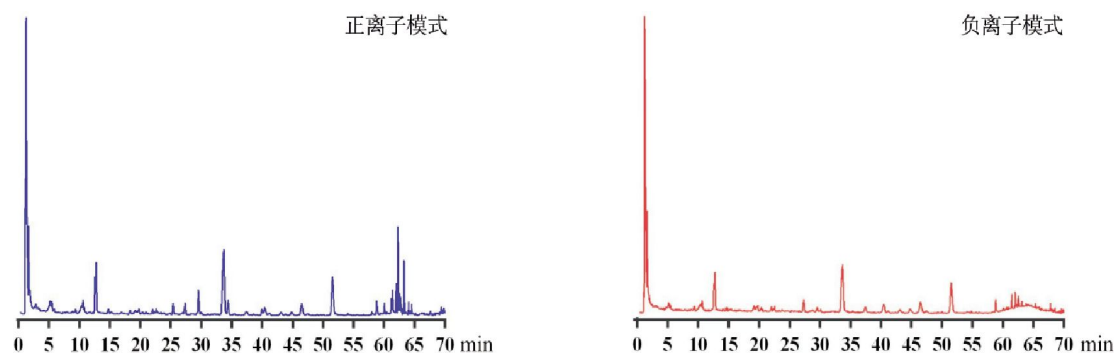


图 1 清肺汤的总离子流图

Fig.1 TIC chromatograms of Qingfei Decoction

3.2 基于网络药理学的清肺汤治疗肺炎作用机制研究

3.2.1 清肺汤中活性成分和靶标蛋白筛选 符合条件 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的化合物共有 44 个,其中甘草中活性成分 12 种,黄芩中活性成分 9 种,且筛选得到的活性成分多属于黄酮类成分及其衍生物,通过 PubChem 数据库获取活性成分的 sdf 格式分子结构,通过 SwissTargetPrediction 平台预测得到对应靶标 550 个。

3.2.2 肺炎疾病靶点和清肺汤治疗肺炎潜在靶点 利用 OMIM、DrugBank、GeneCards 和 PharmGKB 数据库检索得到肺炎相关靶点 1 508 个,通过 Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 平台将清肺汤主要化学成分所对应的靶点与肺炎疾病靶点取交集,得到 200 个清肺汤治疗肺炎的潜在靶点,详见图 2。

3.2.3 “化学成分-作用靶点”交互网络的构建与分析 利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建的化学成分-靶点交互网络见图 3。通过分析筛选到的关键化合物有 44 个,关键靶点有 131 个。其中排名前 10 位的化合物是 6-姜酚、五味子醇甲、五味子酯乙、10-姜酚、槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、黄芩苷、5,7,8-三羟基黄酮、甘草苷;排名前 5 的靶点是 IL-5、EGFR、LCK、TNF、MAPK3,见表 2 和表 3。由图 3 可知,1 个活性化合物可对多个靶点起作用,与此时也存在多个成分对 1 个靶点起作用,体现了清肺汤多成分和多靶点相互协同治疗肺炎的特点。

3.2.4 清肺汤治疗肺炎潜在靶点 PPI 网络构建 利用 Metascape 平台构建 PPI 网络,经平台 MCODE 算法分析得 5 个节点数大于 3 的显著聚类簇,见图 4。由图 4 可知,包含 130 个节点和 104 1 条边。靶蛋白的平均节点等级值为 30,超过平均节点等级值的有

50 个。筛选出前 5 个节点度值的靶点蛋白,分别是 IL-2、MAPK14、NFKB1、PIK3R1、NTRK1,揭示其可能是清肺汤治疗肺炎的主要作用靶点。

3.2.5 GO 富集分析 通过 DAVID 网站中的 GO 富集分析得到了 GO 条目 ($P < 0.05$),其中包含 465 个生物过程(biological process, BP)条目,143 个分子功能(molecular function, MF)条目和 98 个细胞组分(cell composition, CC)条目,对各聚类簇的代表条目 ($-\log_{10} P$ 值降序排名前 3 者)进行展示,结果如图 5 所示。在 BP 中靶点主要涉及正向调节外部刺激反应(positive regulation of response to external stimulus)、酶联受体蛋白信号通路(enzyme linked receptor protein signaling pathway)、炎症反应(inflammatory response)、趋化性(chemotaxis)及细胞因子介导的信号通路(cytokine-mediated signaling pathway)等。在 MF 中靶点主要涉及磷酸酶结合(phosphatase binding)、蛋白磷酸酶结合(protein phosphatase binding)、丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性(protein serine/threonine/tyrosine kinase activity)、C-C 趋化因子受体活性(C-C chemokine receptor activity)及 C-C 趋化因子结合(C-C chemokine binding)等。在 CC 中靶点主要涉及分泌颗粒腔(secretory granule lumen)、细胞质囊泡腔(cytoplasmic vesicle lumen)、囊泡腔(vesicle lumen)、膜面(side of membrane)及质膜外侧(external side of plasma membrane)等。

3.2.6 WikiPathways 通路富集 经 WikiPathways 富集分析后,对各聚类簇的代表条目 ($-\log_{10} P$ 值降序排名前 3 者)进行展示,结果如图 6 所示,主要包括白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)信号通路、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)信号通路、胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)信号通路及抑瘤素 M(oncostatin M, OSM)信号通路,这些

表 1 清肺汤中化学成分分析鉴定结果信息

Table 1 Analysis and identification results of chemical components in Qingfei Decoction

编号	t _R /min	分子式	m/z (理论值)	m/z (实测值)	误差/ (10 ⁻⁶)	离子 模式	MS ² 离子	化合物	来源
1	1.10	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	147.112 8	147.113 0	0.99	+	130.086 5, 84.081 5	赖氨酸 ^[12]	麦冬
2	1.12	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	156.076 8	156.077 0	1.39	+	110.071 8, 95.061 0, 83.061 1	组氨酸 ^[12]	麦冬
3	1.14	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	175.119 0	175.119 1	1.02	+	158.092 6, 130.097 7, 116.071 0, 70.065 9, 60.056 5	精氨酸 ^[12-13]	麦冬, 生姜, 大枣
4	1.30	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.101 9	132.102 1	1.32	+	86.097 1, 69.070 7	亮氨酸 ^[13-14]	当归, 生姜, 大枣
5	1.50	C ₅ H ₉ NO ₂	116.070 6	116.071 0	3.32	+	116.071 0, 70.065 9	脯氨酸 ^[13]	黄芪, 生姜, 大枣
6	2.65	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	405.139 1	405.140 8	4.20	-	225.077 2, 149.061 0, 121.066 4	山柰甘甲酯 ^[15]	栀子
7	3.27	C ₈ H ₈ O ₄	167.033 9	167.035 2	7.63	-	152.011 9, 123.056 5, 108.021 8	香草酸 ^[16-17]	当归
8	3.40	C ₉ H ₁₁ NO ₂	166.086 3	166.086 5	1.29	+	120.081 1	苯丙氨酸 ^[18]	黄芪
9	8.87	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.086 7	353.088 5	4.99	-	191.056 5, 179.035 3, 173.045 7, 135.045 4	绿原酸 ^[19-20]	当归, 五味子, 橘红
10	10.53	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	458.165 7	458.166 2	1.12	+	296.113 3, 158.060 3, 145.049 8	苦杏仁苷 ¹⁾	苦杏仁
11	10.77	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₅	549.181 4	549.183 0	2.99	-	225.077 3, 207.066 7, 123.045 4, 101.024 6	京尼平龙胆双糖苷 ¹⁾	栀子
12	12.45	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	305.065 6	305.065 7	0.49	+	287.055 2, 259.060 3, 153.018 5	2',3,5,6',7-五羟基黄酮 ^[21]	黄芩
13	12.62	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	387.128 6	387.130 4	4.80	-	225.077 3, 207.066 6, 123.045 4	栀子苷 ¹⁾	栀子
14	13.83	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.150 1	593.153 1	5.13	-	575.143 7, 503.120 3, 473.109 7, 353.067 4	维采宁-2 ^[20]	橘红
15	16.81	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	563.139 5	563.141 8	3.99	-	473.109 7, 443.099 3, 383.078 2, 353.067 5	夏佛塔苷 ^[21]	黄芩
16	16.95	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.049 9	303.050 0	0.30	+	257.044 6, 229.049 6, 153.018 3	槲皮素 ^[13]	生姜, 大枣
17	16.98	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.049 5	193.050 8	6.55	-	178.027 5, 149.060 9, 134.037 5	阿魏酸 ¹⁾	当归
18	18.29	C ₂₇ H ₄₁ NO ₃	428.315 9	428.316 6	1.49	+	393.281 8, 351.229 2, 337.217 5	贝母辛 ^[20-22]	浙贝母
19	19.07	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.118 0	417.120 1	4.92	-	255.066 8, 135.009 0, 119.050 2	芹糖甘草苷 ^[23]	甘草
20	19.48	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	595.165 7	595.168 0	3.84	-	287.056 6	圣草次苷 ^[24]	橘红
21	19.57	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	549.160 3	549.162 8	4.58	-	255.066 9, 135.008 9, 119.050 1	甘草苷 ¹⁾	甘草
22	21.13	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	579.170 8	579.171 5	1.17	+	417.117 9, 255.065 4	佛来心苷 ^[25]	甘草
23	23.57	C ₂₇ H ₄₃ NO ₃	430.331 6	430.332 2	1.35	+	412.321 0	贝母素乙或西贝母碱 ^[26]	浙贝母
24	23.77	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	435.128 6	435.129 1	1.19	+	273.075 9, 153.018 5	黄杞苷 ^[27]	甘草
25	23.86	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	273.075 7	273.075 6	-0.70	+	153.018 5, 147.044 2, 123.044 4, 119.049 8	柚皮素 ¹⁾	橘红
26	25.52	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	317.065 6	317.065 8	0.60	+	302.042 1	异鼠李素 ^[13]	黄芩
27	25.92	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	225.112 1	225.112 4	1.09	+	207.101 7, 189.091 1, 165.091 2	洋川芎内酯 I ^[14]	当归
28	27.01	C ₂₇ H ₄₅ NO ₃	432.347 2	432.347 7	1.15	+	414.336 9	贝母素甲 ¹⁾	浙贝母
29	27.27	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	303.086 3	303.086 3	-0.05	+	179.034 0, 177.054 8, 154.021 9, 153.018 4	橙皮素 ¹⁾	橘红
30	27.31	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₁	465.139 1	465.139 8	1.36	+	303.086 5, 153.018 4	橙皮素-7-O-葡萄糖苷 ^[28]	橘红
31	27.41	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	609.181 4	609.184 2	4.60	-	301.072 3, 286.048 7, 257.082 7, 242.059 2	橙皮苷 ¹⁾	橘红
32	29.45	C ₂₇ H ₄₃ NO ₃	430.331 6	430.332 2	1.42	+	412.321 5	贝母素乙或西贝母碱 ^[26]	浙贝母
33	31.62	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	549.160 3	549.162 4	3.90	-	255.066 9, 135.009 0, 119.050 2	芹糖异甘草苷 ^[23]	甘草
34	31.79	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	431.133 7	431.134 1	0.93	+	269.081 1, 254.057 8, 213.091 4	芒柄花苷 ^[29]	甘草
35	31.97	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	269.080 8	269.080 2	-2.47	+	254.057 3, 237.054 1	刺芒柄花素 ^[27]	甘草
36	32.49	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.188 0	417.120 1	4.99	-	255.066 7, 135.008 9,	异甘草苷 ^[23]	甘草
37	33.06	C ₁₅ H ₈ O ₅	267.028 8	267.029 9	4.16	-	239.035 5, 211.040 8	考迈斯托醇 ^[27]	甘草
38	33.76	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	445.076 5	445.078 6	4.72	-	269.046 2, 175.024 6, 113.024 6	黄芩苷或芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 ^[21]	黄芩
39	33.89	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.060 1	271.059 8	-1.29	+	271.060 3, 243.055 9	芹菜素 ¹⁾	
40	37.25	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	271.060 1	271.061 1	3.69	-	253.050 8	短叶松素 ^[30-31]	甘草
41	40.05	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	189.091 0	189.091 2	0.87	+	171.080 4, 161.096 2	丁烯基苯酚 ^[14]	当归
42	43.84	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	445.076 5	445.078 7	4.79	-	269.046 0, 113.024 7	黄芩苷或芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 ¹⁾	黄芩
43	46.44	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	285.075 7	285.074 9	-3.12	+	270.052 5, 225.054 5	毛蕊异黄酮 ^[27]	甘草
44	46.51	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.060 1	283.060 9	2.76	-	263.038 3, 165.990 8, 110.001 8	千层纸素 A ^[21]	黄芩
45	46.52	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	461.107 8	461.108 2	0.83	+	285.075 9, 270.052 4	木蝴蝶素 A-葡萄糖醛酸苷或汉黄芩苷 ^[29]	黄芩
46	49.69	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	447.128 6	447.129 0	0.89	+	285.076 0, 271.060 3, 270.052 1	黄豆黄苷 ^[29]	黄芩
47	51.22	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.097 3	431.099 1	4.14	-	283.061 8, 268.038 2, 175.025 2	千层纸苷 A ^[21]	黄芩

表 1 (续)

编号	t _R /min	分子式	m/z (理论值)	m/z (实测值)	误差/ (10 ⁻⁶)	离子 模式	MS ² 离子	化合物	来源
48	51.50	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	461.107 8	461.108 3	1.09	+	285.076 1, 270.052 3	木蝴蝶素 A-葡萄糖醛酸苷或汉黄芩苷 ^[29]	黄芩
49	58.02	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	301.070 7	301.071 0	1.25	+	286.047 5, 153.018 7	金圣草素 ^[27]	甘草
50	58.03	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	415.320 7	415.321 3	1.49	+	271.205 9, 253.195 4, 157.101 5	薯蓣皂苷元 ^[19]	麦冬
51	58.07	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.055 0	299.056 6	5.23	-	284.033 2, 239.034 6	高车前素 ^[21]	黄芩
52	58.79	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.060 1	271.060 3	0.85	+	253.048 4, 123.007 9	5,7,8-三羟基黄酮 ^[21]	黄芩
53	58.85	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.044 4	269.046 1	6.06	-	223.040 5, 197.060 9, 136.987 8	黄芩素 ¹⁾	黄芩
54	58.92	C ₃₀ H ₄₄ O ₅	485.326 2	485.326 6	0.99	+	467.315 2, 449.305 0, 325.253 2	茯苓新酸 B ^[32]	茯苓
55	59.63	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	301.070 7	301.071 0	1.05	+	286.047 4, 273.021 4	4'-羟基汉黄芩素 ^[21]	黄芩
56	60.30	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	205.085 9	205.087 4	7.36	-	161.097 4	洋川芎内酯 F ^[14]	当归
57	61.41	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471.346 9	471.347 4	1.11	+	425.195 9, 407.331 2, 317.211 1, 235.169 3, 217.158 7	甘草次酸 ^[29]	甘草
58	61.90	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	369.133 3	369.133 5	0.58	+	313.070 9, 285.076 0, 270.051 0, 243.065 0	甘草香豆素 ^[29]	甘草
59	62.01	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.060 1	283.061 8	5.90	-	268.038 4, 163.004 0, 110.001 1	汉黄芩素 ¹⁾	黄芩
60	62.12	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	355.117 6	355.119 9	6.52	-	355.119 3, 311.128 8	阿魏酸松柏酯 ^[14]	当归
61	62.23	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.049 5	253.051 1	6.18	-	209.060 6, 107.014 0	白杨素 ^[21]	黄芩
62	62.37	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	403.138 7	403.139 2	1.18	+	388.115 6, 373.092 0, 355.081 7, 327.086 7	川陈皮素 ^[20]	橘红
63	62.48	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	255.065 2	255.066 7	5.94	-	213.056 2, 151.003 8, 107.014 1, 83.014 2	乔松素 ^[27]	甘草
64	62.59	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	375.107 4	375.107 8	0.92	+	360.084 1, 345.061 1, 327.050 7, 227.055 2	猫眼草黄素或黄芩新素 ^[33]	黄芩
65	62.73	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.044 4	269.046 0	5.84	-	248.996 5	高良姜素 ^[27]	甘草
66	62.83	C ₁₂ H ₁₂ O ₃	203.070 3	203.071 9	7.78	-	159.082 1	洋川芎内酯 B ^[16]	当归
67	63.15	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	351.122 7	351.124 6	5.33	-	336.101 1, 328.023 2, 296.033 9	甘草宁 M ¹⁾ ^[27]	甘草
68	63.19	C ₁₉ H ₂₀ O ₇	359.112 5	359.114 5	5.49	-	344.090 8, 223.062 0, 208.038 0	麦冬黄烷酮 E ^[23]	麦冬
69	63.22	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	419.133 7	419.134 0	0.89	+	389.087 2	柚皮黄素 ^[34]	橘红
70	63.35	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	373.128 2	373.128 5	0.97	+	358.104 9, 343.081 5, 325.070 6, 297.076 7	橘皮素 ^[28]	橘红
71	63.77	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	315.086 3	315.086 8	1.60	+	300.063 3, 285.039 0, 257.081 0	华良姜素 ^[29]	当归
72	63.82	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	355.117 6	355.117 9	0.86	+	299.055 5, 205.085 8	甘草宁 L ^[27]	甘草
73	63.91	C ₂₄ H ₃₂ O ₇	433.222 1	433.222 6	1.27	+	384.193 3, 369.169 6, 353.175 2	五味子醇甲 ¹⁾	五味子
74	64.04	C ₂₂ H ₂₂ O ₆	383.148 9	383.149 3	1.06	+	327.086 7, 299.091 6, 178.062 6	甘草利酮 ^[29]	甘草
75	64.11	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	337.107 1	337.109 0	5.81	-	314.044 0, 282.053 0	怀特酮 ^[27]	甘草
76	64.14	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	293.174 7	293.176 5	6.15	-	193.160 1, 99.009 0	6-姜酚 ¹⁾	生姜
77	64.40	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	515.227 6	515.228 0	0.91	+	469.220 6, 385.164 7, 354.146 4, 323.127 9, 312.099 6	五味子酯乙 ^[19]	五味子
78	64.49	C ₂₅ H ₂₆ O ₆	423.180 2	423.180 3	0.20	+	367.118 2, 311.055 4, 283.060 3	粗毛甘草素 A ^[29]	甘草
79	64.74	C ₂₈ H ₃₆ O ₈	501.248 3	501.248 9	1.27	+	401.196 4, 370.178 7, 327.121 9, 296.104 0	当归酰基戈米辛 H ^[19]	五味子
80	64.74	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	401.195 9	401.196 3	0.98	+	386.172 8, 369.170 0, 301.106 5	五味子乙素 ^[19]	五味子
81	64.76	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	353.102 0	353.103 8	5.17	-	297.113 8	甘草黄酮醇 ^[27]	甘草
82	65.12	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	351.086 3	351.088 0	4.74	-	283.098 3, 265.088 3	甘草异黄酮 B ^[35]	甘草
83	65.30	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	341.102 0	341.103 7	5.00	-	206.058 8, 178.063 8	甲基麦冬黄烷酮 A ^[23]	麦冬
84	65.42	C ₃₀ H ₃₂ O ₉	537.211 9	537.210 3	-2.94	+	415.175 8, 371.149 4, 356.125 9	五味子酯甲 ^[19]	五味子
85	65.59	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	327.122 7	327.124 4	5.26	-	206.058 7, 178.064 1	甲基麦冬黄烷酮 B ^[23]	麦冬
86	65.81	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	403.211 5	403.211 8	0.61	+	371.184 6, 333.132 4, 302.114 3, 287.091 0, 270.088 2	五味子酚 ^[19]	五味子
87	65.88	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	351.253 0	351.253 5	1.41	+	333.243 8	10-姜酚 ^[13]	生姜
88	65.97	C ₂₂ H ₂₆ O ₅	371.185 3	371.185 6	0.83	+	303.123 6, 181.086 6, 167.070 5, 149.060 2, 123.044 4	粗毛甘草素 D ^[36]	甘草
89	67.66	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	417.227 2	417.227 4	0.54	+	402.204 0, 347.148 8, 316.130 7, 301.107 1	五味子甲素 ^[19]	五味子
90	1.10	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	147.112 8	147.113 0	0.99	+	130.086 5, 84.081 5	赖氨酸 ^[12]	麦冬
91	1.12	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	156.076 8	156.077 0	1.39	+	110.071 8, 95.061 0, 83.061 1	组氨酸 ^[12]	麦冬
92	1.14	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	175.119 0	175.119 1	1.02	+	158.092 6, 130.097 7, 116.071 0, 70.065 9, 60.056 5	精氨酸 ^[12-13]	麦冬, 生姜, 大枣
93	1.30	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.101 9	132.102 1	1.32	+	86.097 1, 69.070 7	亮氨酸 ^[13-14]	当归, 生姜, 大枣
94	1.50	C ₅ H ₉ NO ₂	116.070 6	116.071 0	3.32	+	116.071 0, 70.065 9	脯氨酸 ^[13,15]	黄芪, 生姜, 大枣

注: 1)与数据库比对确定。

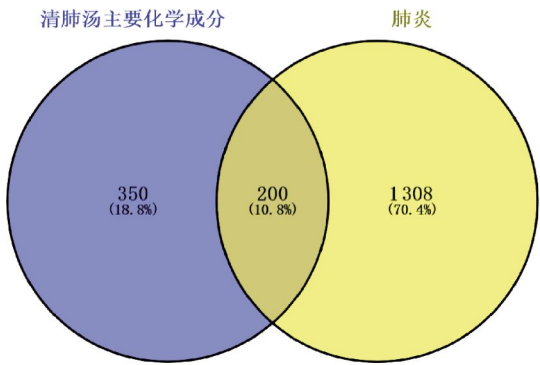


图 2 清肺汤主要活性成分靶点与肺炎疾病靶点韦恩图

Fig.2 Venn diagram of the targets of Qingfei Decoction's major active ingredients and pneumonia-related targets

表 2 清肺汤排名前 10 的活性成分
Table 2 Top ten active ingredients of Qingfei Decoction

编号	化合物名称	Degree 值	Betweenness 值	Closeness 值
1	6-姜酚	121.0	50 322.895	0.386 363 63
2	五味子醇甲	118.0	45 657.234	0.383 610 46
3	五味子酯乙	117.0	48 871.418	0.382 248 52
4	10-姜酚	111.0	48 562.598	0.384 523 81
5	槲皮素	108.0	11 086.781	0.384 982 12
6	汉黄芩素	106.0	37 291.223	0.383 610 46
7	黄芩素	105.0	12 288.658	0.383 610 46
8	黄芩苷	105.0	9 835.022	0.383 610 46
9	5,7,8-三羟基黄酮	104.0	10 493.827	0.383 155 39
10	甘草苷	104.0	10 145.057	0.383 155 38

信号通路可能是清肺汤治疗肺炎的主要作用靶点。

4 讨论

清肺汤由黄芩、桔梗和茯苓等共 15 味药材组成,方中黄芩配伍栀子使二者清肺热、解热毒的作用增强;苦杏仁与天门冬和麦冬配伍,增强止咳平喘作用的同时又强化润肺的作用,缓解肺部燥热;桔梗配伍甘草,使止咳化痰作用增强;贝母配伍苦杏仁和甘草,增强化痰止咳、润肺平喘的作用,贝母配伍黄芩,增强黄芩清热解毒和贝母润肺止咳的作用,贝母与桔梗配伍,起到宣肺平喘、化痰止咳的作用;茯苓与当归配伍,起到调血益气、活血化瘀的作用,茯苓与甘草配伍,起到益气健脾、祛痰湿的作用;桑白皮与黄芩配伍,增强黄芩清热凉血解毒的作用;橘红与甘草配伍,使和中化湿、行气止痛的作用增强,橘红配伍生姜,使二者化痰止咳的作用增强,全方共奏养阴清肺、宣肺止咳、燥湿化痰功效^[37-38]。

本研究首先使用 UPLC-Q-Excative Orbitrap-MS 技术获取清肺汤的成分信息,初步鉴别142 个结构,包括黄酮及其苷类 74 个、氨基酸类 12 个、小分子有机酸类 12 个、木脂素类 7 个、生物碱类 6 个、三萜类 5 个、环烯醚萜类 5 个、苯酞类 4 个、香豆素类 3 个、核苷类 3 个、姜酚类 2 个、酯类 2 个、醛类 2 个、苯乙醇苷类 1 个、二苯乙烯苷类 1 个、氢苷类 1

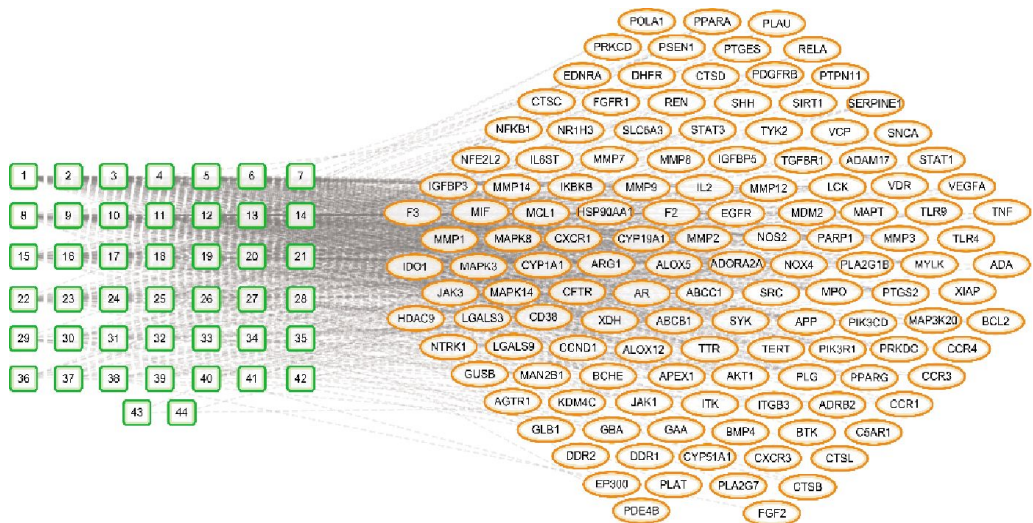


图 3 清肺汤“成分-治疗靶标”网络

Fig.3 "Ingredient-therapeutic target" network of Qingfei Decoction

注:1.7,8-三羟基黄酮;2.汉黄芩素;3.千层纸素 A;4.黄芩素;5.橘皮素;6.4'-羟基汉黄芩素;7.异鼠李素;8.黄芩新素;9.高良姜素;10.金圣草素;11.高车前素;12.槲皮素;13.10-姜酚;14.华良姜素;15.五味子酯乙;16.五味子醇甲;17.柚皮素;18.6-姜酚;19.考迈斯托醇;20.阿魏酸;21.乔松素;22.橙皮素;23.甘草素;24.怀特酮;25.鸢尾黄素;26.毛蕊异黄酮;27.黄杞苷;28.西贝母碱;29.贝母素乙;30.甘草宁 M;31.刺芒柄花素;32.甘草宁 L;33.贝母素甲;34.贝母辛;35.栀子苷;36.甘草苷;37.茯苓新酸 B;38.苦杏仁苷;39.黄芩苷;40.川陈皮素;41.橙皮苷;42.甘草利酮;43.甘草异黄酮 B;44.京尼平龙胆双糖苷。

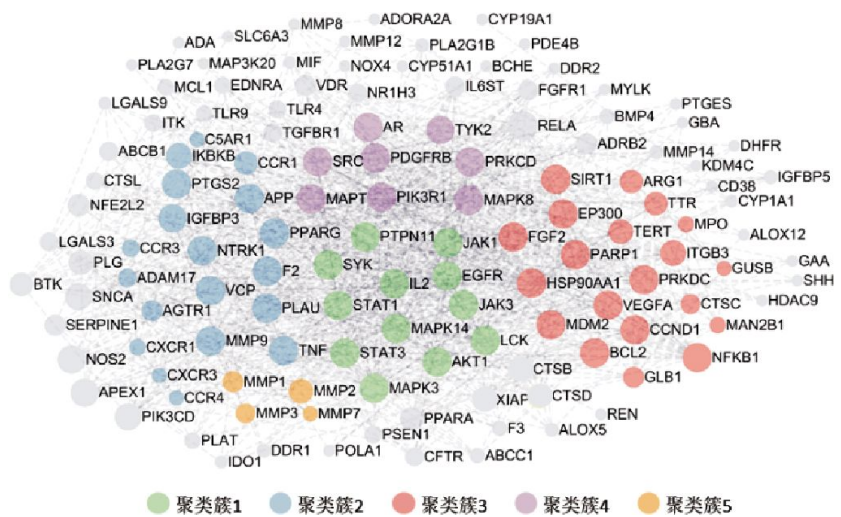


图 4 清肺汤治疗肺炎潜在靶点的 PPI 网络

Fig.4 PPI network of potential targets for Qingfei Decoction in treating pneumonia

注:图中节点是表示蛋白,节点越大,颜色越深,表明等级值越大,每条边表示蛋白质与蛋白质之间的相互作用。

表 3 清肺汤主要作用靶点

Table 3 Main targets of Qingfei Decoction

靶点名称	通用名称	Degree 值	Betweenness 值	Closeness 值
IL-5	interleukin-5	32.0	17 815.914	0.409 638 55
EGFR	epidermal growth factor receptor	31.0	10 581.856	0.426 966 28
LCK	Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	29.0	8 861.029	0.405 524 16
TNF	tumor necrosis factor	29.0	8 575.609	0.404 508 44
MAPK3	MAP kinase-activated protein kinase 3	28.0	7 602.473	0.402 492 23
IL-2	interleukin-2	28.0	5 740.271	0.394 624 32

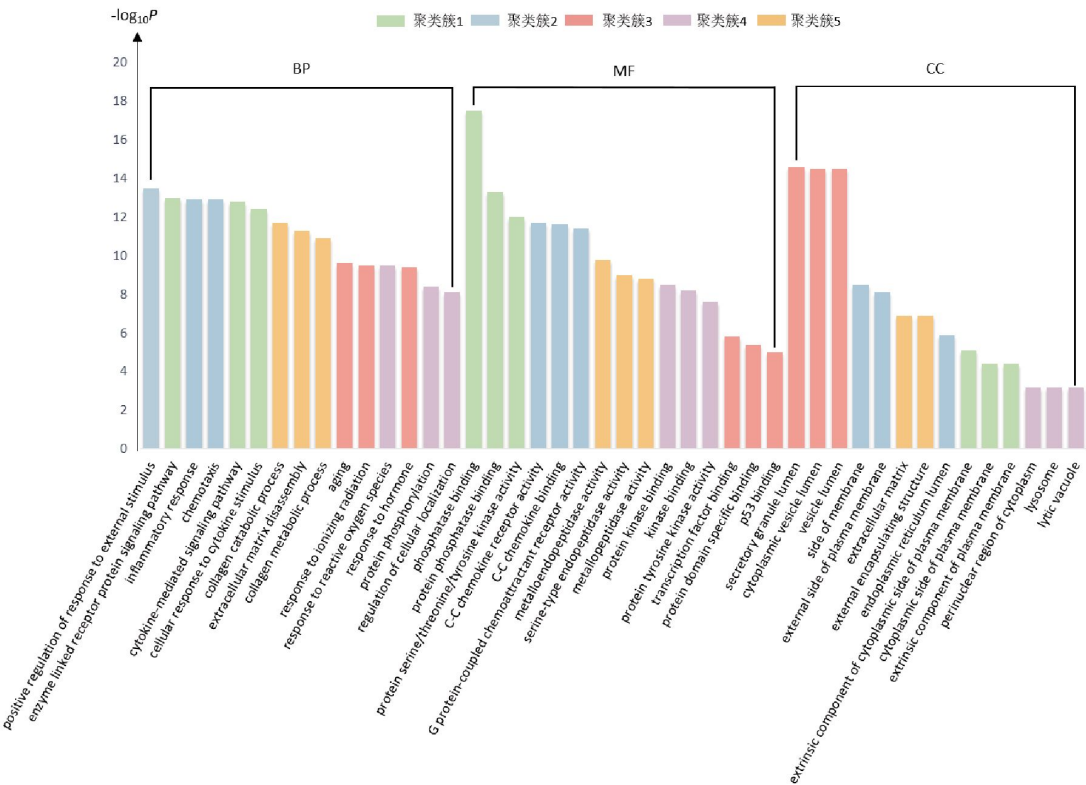


图 5 清肺汤活性成分作用靶点的 GO 基因功能富集分析

Fig.5 GO functional enrichment analysis of targets for Qingfei Decoction's active ingredients

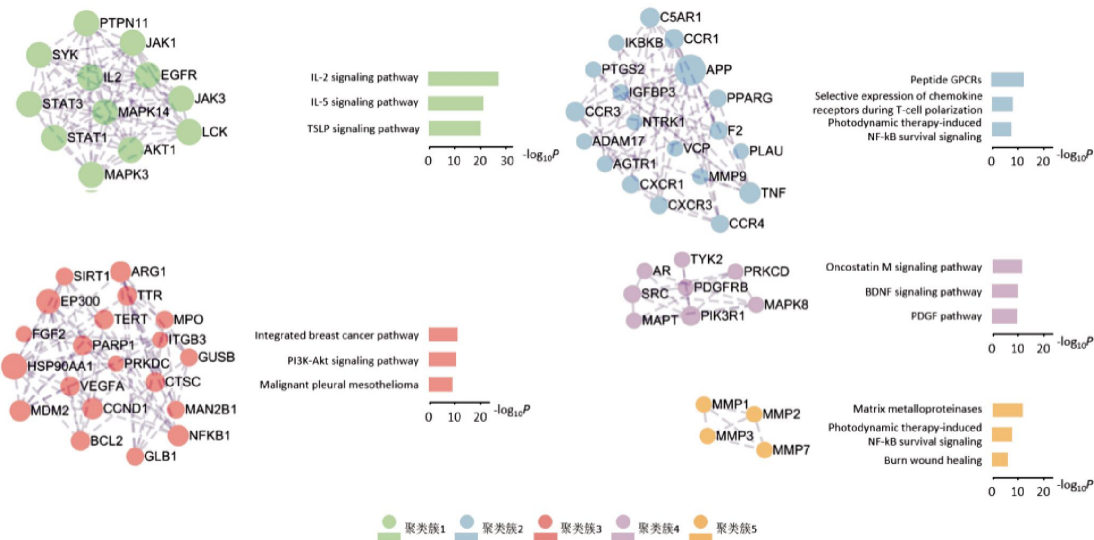


图 6 清肺汤主要靶标聚类簇及相关通路分析

Fig.6 Analysis of major target clusters and related pathways for Qingfei Decoction

个、甾体皂苷类 1 个、多酚类 1 个,较为全面地反映了复方的成分信息,其潜在活性成分包括五味子醇甲、黄芩素、槲皮素、6-姜酚及汉黄芩素等。黄芩素可明显缓解炎症和降低炎性因子水平,减轻肺组织水肿和病理损伤,显著降低肺炎球菌性肺炎小鼠死亡率,其主要通过下调肺组织中 NF- κ B 和 p38 MAPK 在 mRNA 水平的表达,以发挥抗炎作用^[39]。研究发现,槲皮素可以抑制病毒的复制,减轻肺部炎症,降低感染小鼠死亡率和肺指数,对感染流感病毒的小鼠亦有治疗作用^[40],同时槲皮素可通过减少氧化应激、干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统和下调活性氧介导的下游信号通路等方式,发挥抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗炎和抗病毒等药理作用^[41]。汉黄芩素具有较强抑制炎症反应的作用,通过减轻流感病毒感染后的过度免疫应答反应而减轻肺组织细胞损伤,能够缓解病毒性肺炎的炎性损伤,达到治疗肺炎的作用^[42]。

WikiPathways 通路富集及聚类簇归属显示,治疗靶标组主要干预人体的 IL-2 信号通路、IL-5 信号通路、胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoeitin, TSLP)信号通路及抑瘤素 M(oncostatin M, OSM) 信号通路。肺部发生感染或损伤时,引起复杂的细胞因子网络,当 IL-2、IL-5 等促炎因子过度释放时,形成炎性细胞爆发,毛细血管的通透性改变,致大量内毒素蛋白进入肺泡,肺泡表面被破坏,病情急剧恶化^[43]。因此在治疗肺炎中,及时抑制此类促炎因子过度表达尤为重要。通过调控 IL-2 信号通路和 IL-5 信号通路减轻肺部炎症反应,从而降低肺泡上皮细胞的凋亡率,达到保护肺组织,防治肺二次损伤的作用^[44]。TSLP 参与炎症级联反应的启动,可以促进慢

性疾病和过敏性炎症,调控 TSLP 信号通路,在免疫反应中起调节作用,减轻过敏,促进机体的恢复^[45]。

本研究采用网络药理学方法结合 UPLC-Q-Excative Orbitrap-MS 系统探究清肺汤治疗肺炎的物质基础和作用机制,研究结果表明清肺汤中五味子醇甲、黄芩素、6-姜酚及汉黄芩素等活性成分作用于 MAPK3、EGFR、LCK 信号通路的 IL-5、IL-2 和 TSLP 等关键靶标,发挥调节免疫、抗炎、调节细胞凋亡、抗病毒感染和改善肺纤维化的作用,从而起到治疗肺炎的作用。本研究初步探明经典名方清肺汤治疗肺炎的物资基础和作用机制,为经典名方的新药开发奠定了基础。

参考文献

[1] 梁 潇, 阎保伟. 肺炎的临床治疗进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(13): 1675-1676.

[2] 李世华, 王育学. 龚廷贤医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.

[3] 王 龙, 王广军, 梁 群. 重症肺炎发病机制及中西医治疗研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(11): 1275-1279.

[4] 陈丽平, 李建生, 蔡永敏, 等. 基于隐结构模型的名老中医辨治京津冀地区肺炎用药规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(8): 681-688.

[5] 梁生林, 李 娇, 郭 松. 纤支镜肺泡灌洗术联合常规抗感染治疗对细菌性肺炎患者炎症指标的改善作用[J]. 中国医学创新, 2023, 20(25): 160-163.

[6] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-16) <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

[7] IWASAKI K, WANG Q, SATOH N, et al. Effects of Qing Fei Tang (TJ-90) on aspiration pneumonia in mice[J]. Phytomedicine, 1999, 6(2): 95-101.

- [8] 宫本康嗣, 黒岩中, 岡田秀親, 等. 清肺湯に関する研究活性酸素および SRS-A 遊離に対する抑制効果 [J]. 日本東洋医学雑誌, 1987, 38(1): 25-30.
- [9] 赵爱香. 清肺汤治疗肺炎的临床对比分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(18): 199-200.
- [10] 吴 斌, 金丹群, 丁 洁, 等. 清肺汤联合机械通气对急性肺损伤合并急性呼吸窘迫综合征肺功能、血清细胞间 ICAM-1 及 TNF- α 的影响探究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 177-179.
- [11] 李连雨, 陈林霖, 刘 萍. 基于网络药理学和实验验证的桂枝甘草汤抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 798-808.
- [12] 谈梦霞, 陈佳丽, 邹立思, 等. 麦冬与山麦冬中多元指标成分的比较分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4084-4092.
- [13] 许如玲, 范君婷, 董惠敏, 等. 经典名方黄芪桂枝五物汤标准煎液化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS 分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5614-5630.
- [14] 张纪红, 吴卫东, 刘建庭, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术活血止痛胶囊化学成分的快速分析[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3139-3146.
- [15] 王晓燕, 张 丽, 王添琦, 等. 栀子化学成分的 UPLC-Q-TOF/MS 分析[J]. 中药材, 2013, 36(3): 407-410.
- [16] 刘 立, 段金廛, 唐于平. 当归-红花配伍化学成分 UHPLC-Q-TOF-MS 分析及配伍协同增效作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 996-1000.
- [17] 杨福燕, 许如玲, 钮 炜, 等. 经典名方一贯煎标准煎液 UPLC-Q-TOF-MS 化学成分分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2134-2147.
- [18] 于 泓, 胡 青, 孙 健, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱技术的黄芪注射液化学成分分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 40-48.
- [19] 郑单单, 魏文峰, 霍金海, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析芪风固表颗粒化学成分[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1649-1657.
- [20] 崔琳琳, 包永睿, 王 帅, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴定补肺健脾方的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 184-193.
- [21] 柴冲冲, 曹 妍, 毛 民, 等. 基于 HPLC 特征图谱、UPLC-Q-TOF/MS 定性及多成分定量的黄芩酒炙前后化学成分变化研究[J]. 中草药, 2020, 51(9): 2436-2447.
- [22] 黄海英, 康俊丽, 余亚辉, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap MS 法分析补肺益肾方的化学成分[J]. 分析测试学报, 2019, 38(1): 1-13.
- [23] 吴 茵, 邱志宏, 白万军, 等. 玄麦甘桔颗粒化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS 快速分析方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 70-76.
- [24] 潘玄玄, 宋粉云, 李 华. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的沉香化气丸化学成分分析[J]. 中草药, 2018, 49(13): 2984-2992.
- [25] 张 宁, 高 霞, 周 宇, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速分析杏贝止咳颗粒化学成分[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4439-4449.
- [26] 金丽鑫, 耿 昭, 苟 琰, 等. UPLC-MS/MS 法测定湖北贝母药材中的 6 种生物碱[J]. 华西药理学杂志, 2020, 35(4): 428-431.
- [27] 续艳丽, 李晨曦, 杨飞霞, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术分析经典名方芍药甘草汤的化学成分[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 938-948.
- [28] 祝 婧, 袁 恩, 牟俊雍, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 分析江西特色炮制工艺对枳壳化学成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 142-153.
- [29] 孙国东, 霍金海, 张树明, 等. UPLC-Q-TOF/MS 法分析川菊止痛胶囊成分[J]. 中成药, 2019, 41(12): 3052-3060.
- [30] 周 彪, 万传星. 甘草地上部分化学成分研究[J]. 中草药, 2016, 47(1): 21-25.
- [31] 王 冰, 陈 洋, 李宝丽, 等. 蜂胶乙酸乙酯提取物的反相高效液相色谱-质谱分离鉴定[J]. 食品科学, 2014, 35(2): 186-190.
- [32] 赵秋龙, 张 丽, 卞晓坤, 等. UPLC-QTRAP-MS 分析不同产地茯苓药材中 8 个三萜酸类成分[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(7): 1169-1177.
- [33] 纪万里, 周泽华, 王婷婷, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 方法分析半夏泻心汤化学成分[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(10): 1736-1750.
- [34] 黄周锋, 胡筱希, 陆国寿, 等. 基于 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 法的四味脾胃舒颗粒化学成分研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(3): 304-308.
- [35] LI Y J, CHEN J, LI Y, et al. Screening and characterization of natural antioxidants in four Glycyrrhiza species by liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-offlight tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2011, 1218(45): 8181-8191.
- [36] 徐 男, 王淑玲, 时海燕. 半夏白术天麻汤的化学成分及效应机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4802-4808.
- [37] 毕 玉, 白晓红. 养阴清肺汤治疗小儿肺炎喘嗽阴虚内热证的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(2): 203-204.
- [38] 潘国风, 成 龙, 刘 玥, 等. 养阴清肺汤和养阴清肺口服液治疗慢性咽炎的 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2360-2363.
- [39] 许鹏飞, 陈渊锦, 王丽苹, 等. 黄芩素有效抑制小鼠肺炎球菌性肺炎感染引起的炎症[J]. 药物生物技术, 2021, 28(4): 336-341.
- [40] 徐培平, 符林春, 张奉学, 等. 槲皮素抗流感病毒作用研究[J]. 热带病与寄生虫学, 2010, 8(2): 66-68.
- [41] 杨 颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展[J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [42] 崔长升, 孙丽平, 左明锦, 等. 黄芩配伍川贝母后黄芩中主要化学成分含量变化及抗肺炎作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 34-40.
- [43] QUDUS M S, TIAN M, SIRAJUDDIN S, et al. The roles of critical pro-inflammatory cytokines in the drive of cytokine storm during SARS-CoV-2 infection[J]. Journal of Medical Virology, 2023, 95(4): n/a-n/a.
- [44] SHI H, WANG W, YIN J, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8⁺ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(6): 429-430.
- [45] MA L, ZHU M, LI G, et al. Preclinical development of a long-acting trivalent bispecific nanobody targeting IL-5 for the treatment of eosinophilic asthma[J]. Respiratory research, 2022, 23(1): 316-319.