

复方薤白胶囊质量标志物的可测溯源标准研究^Δ

刘月恒*,戴国梁,邵雪文,杨紫怡,居文政[#](南京中医药大学附属医院临床药理科,南京 210029)

中图分类号 R917;R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0444-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.06



摘要 **目的** 通过成分分析结合网络药理学及分子对接研究,探讨并预测复方薤白胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的质量标志物(Q-marker),同时建立复方薤白胶囊质量标准。**方法** 采用超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术对复方薤白胶囊进行定性分析,并结合网络药理学与分子对接技术筛选其Q-marker候选成分。进一步采用高效液相色谱法建立15批复方薤白胶囊的指纹图谱,并对其主要成分进行定量分析。**结果** 从复方薤白胶囊中共鉴定出51个成分,其中氧化小檗碱、甲基黄连碱、黄连碱、四氢小檗碱、表小檗碱、小檗碱、木兰花碱、格兰地新、葫芦素D、羟基芫花素、药根碱、非洲防己碱、槲皮素、葫芦素R、巴马汀这15个成分,被确定为复方薤白胶囊治疗COPD的Q-marker候选成分。15批复方薤白胶囊的指纹图谱中共标定了13个共有峰,与对照指纹图谱的相似度为0.976~0.999;指认了其中7个成分,分别为峰5(木兰花碱)、峰8(药根碱)、峰9(表小檗碱)、峰10(非洲防己碱)、峰11(黄连碱)、峰12(巴马汀)、峰13(小檗碱),其含量分别为(0.267±0.048)、(0.453±0.084)、(0.572±0.160)、(0.392±0.074)、(1.076±0.273)、(1.477±0.271)、(6.664±1.249)mg/g(n=3)。**结论** 本研究预测了复方薤白胶囊治疗COPD的15个Q-marker候选成分,建立了指纹图谱及7个主要成分的含量测定方法。

关键词 复方薤白胶囊;慢性阻塞性肺疾病;质量标志物;指纹图谱;UHPLC-TOF-MS;含量测定

Study on the measurable and traceable standards of quality markers for Compound xiebai capsules

LIU Yueheng, DAI Guoliang, SHAO Xuewen, YANG Ziyi, JU Wenzheng (Dept. of Clinical Pharmacology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore and predict the quality markers (Q-markers) of Compound xiebai capsules for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by constituents analysis combined with network pharmacology and molecular docking studies, and to establish the quality standard of Compound xiebai capsules. **METHODS** UHPLC-TOF-MS was used for qualitative analysis of Compound xiebai capsules, and the candidate Q-markers of Compound xiebai capsules were screened by combining network pharmacology and molecular docking technology. Further, HPLC was applied to establish the fingerprints of 15 batches of Compound xiebai capsules and to conduct quantitative analysis of the main components. **RESULTS** A total of 51 components were identified from Compound xiebai capsules. Among them, 15 components, namely oxyberberine, methylworenine, coptisine, tetrahydroberberine, epiberberine, berberine, magnoflorine, gandsin, cucurbitacin D, hydroxygenkwan, jatrorrhizine, columbamine, quercetin, cucurbitacin R, and palmatine, were determined as the candidate Q-markers for Compound xiebai capsules in the treatment of COPD. A total of 13 common peaks were calibrated in the fingerprints of 15 batches of Compound xiebai capsules for COPD treatment, with similarity values ranging from 0.976 to 0.999 compared to the reference fingerprint. Seven components were identified among these peaks, namely peak 5 (magnoflorine), peak 8 (jatrorrhizine), peak 9 (epiberberine), peak 10 (columbamine), peak 11 (coptisine), peak 12 (palmatine), and peak 13 (berberine). Their respective contents were (0.267±0.048), (0.453±0.084), (0.572±0.160), (0.392±0.074), (1.076±0.273), (1.477±0.271), and (6.664±1.249) mg/g (n=3). **CONCLUSIONS** This study predicted 15 candidate Q-markers of Compound xiebai capsules in the treatment of COPD and established the fingerprint along with a quantitative determination method for seven major components.

KEYWORDS Compound xiebai capsules; COPD; Q-marker; fingerprint; UHPLC-TOF-MS; content determination

^Δ **基金项目** 江苏省重点研发计划社会发展项目(No. BE2023790);江苏省中药融合创新中心资助项目(No. 苏中医科教[2024]7号);江苏省中药临床药理重点实验室资助项目(No. ZDXYS202209)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail: 1091208457@qq.com

[#] **通信作者** 主任中药师,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学。E-mail: juwz333@hotmail.com

复方薤白胶囊是由我院名中医奚肇庆教授的临床验方开发而成的医院制剂,由《伤寒论》中小陷胸汤结合《金匱要略》中瓜蒌薤白白酒汤、瓜蒌薤白半夏汤化裁演变而来^[1],由瓜蒌皮、薤白、姜半夏、黄连4味中药组成,具有通阳泄浊、理气清热化痰、止咳平喘的功效^[2]。临床及药理学研究表明,该制剂对慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 尤其是急性加重期 COPD, 具有较好的治疗效果, 能够抑制 COPD 大鼠的气道重塑, 从而延缓疾病进程^[3-4]。然而, 复方薤白胶囊作为医疗机构制剂, 基于其有效成分建立质量控制的方法较少, 且其治疗 COPD 的作用机制仍有待进一步阐明。

中药质量标志物(quality marker, Q-marker)由刘孝昌院士于2016年首次提出, 其研究方法涵盖有效性、特有性、传递与溯源、配伍环境及可测性5个维度^[5]。超高效液相色谱-飞行时间质谱联用(UHPLC-TOF-MS)技术能够快速、准确地识别制剂中的化学成分, 从传递与溯源维度为筛选Q-marker候选成分提供依据^[6]。网络药理学技术可通过建立“药物-成分-靶点-疾病”网络, 快速识别制剂的有效成分及作用靶点, 再进一步结合分子对接验证成分与靶点的结合能, 从有效性维度为Q-marker候选成分提供理论依据^[7]。高效液相色谱(HPLC)法可构建制剂的指纹图谱并测定其主要成分的含量, 从可测性维度为Q-marker的进一步筛选提供参考^[8]。为此, 本研究拟采用UHPLC-TOF-MS技术分析复方薤白胶囊的化学成分, 运用网络药理学与分子对接技术筛选其Q-marker的候选成分, 采用HPLC法构建指纹图谱并测定其主要成分的含量, 从传递与溯源、有效性、可测性3个维度, 系统预测复方薤白胶囊的Q-marker, 同时为其制定质量控制标准, 旨在为该制剂的深入研究与应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括ZenoTOF™ 7600型高分辨MS仪(美国SCIEX公司)、Agilent 1290型UHPLC仪(美国Agilent公司)、Waters Arc型HPLC仪(美国Waters公司)、MS105型电子天平(美国Mettler Toledo公司)、Advantage A10型超纯水机(美国Millipore公司)。

1.2 主要药物与试剂

复方薤白胶囊(规格0.35 g, 批号分别为2301001、2301002、2301003、2302004、2302005、2302006、2311007、2311008、2311009、2311010、2311011、2311012、2408001、2408002、2408003, 编号S1~S15)均由我院制剂研发中心自制; 木兰花碱(批号20475-P250401)、盐酸药根碱(批号18331)、表小檗碱(批号20781-P250601)、非洲防己碱(批号20764-G250601)、盐酸黄连碱(批号20443-G250301)、盐酸巴马汀(批号17381)、盐酸小檗碱(批号19072-G240701)对照品均购自上海诗丹德标准技术有限公司, 质量分数均不低于98%; 瓜蒌皮、黄连饮片均由贵州同德药业股份有限公司提供, 薤白饮片由安徽协和成药业饮片有限公司提供, 姜半夏饮片由四川新荷花中药饮片股份有限公司提供, 4种饮片均由我院制剂部周琴妹主任中药师鉴定, 符合2025年版《中国药典》药

材鉴定标准规定; 甲醇、乙腈、磷酸、甲酸均为色谱纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 复方薤白胶囊的成分分析

2.1.1 UHPLC-TOF-MS分析条件

色谱条件: 以CAPCELL PAK C₁₈为色谱柱(2.0 mm×150 mm, 2 μm); 以0.1%甲酸溶液为流动相A, 以甲醇-乙腈(1:1, V/V)为流动相B进行梯度洗脱(0~1.0 min, 95%A; 1.0~15.0 min, 95%A→60%A; 15.0~20.0 min, 60%A→40%A; 20.0~25.0 min, 40%A→5%A; 25.0~28.0 min, 5%A; 28.0~28.1 min, 5%A→95%A; 28.1~32.0 min, 95%A); 流速为0.3 mL/min; 柱温为40 °C; 进样量为5 μL。

质谱条件: 采用电喷雾离子源, 在正、负离子模式下, 喷雾电压分别为5 500、-4 500 V; 离子源温度为550 °C, 雾化气与辅助加热气压力均为55 psi(1 psi=6.895 kPa), 气帘气压力为35 psi; 母离子扫描范围为m/z 50~1 000, 去簇电压为80 V, 碰撞能量为10 eV, 累积时间为0.035 s; 采用信息依赖型采集、动态背景扣除及高灵敏度的模式采集数据; 子离子扫描模式中, 碰撞能量为(35±15)eV, 其余主要参数与母离子扫描模式一致。

2.1.2 样本溶液的制备

精密称取复方薤白胶囊内容物100 mg, 置于具塞锥形瓶中, 加甲醇50 mL, 密塞, 称定质量, 超声(功率250 W, 频率40 kHz)处理30 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为样本溶液。

2.1.3 成分识别

通过TCMSP数据库及相关文献^[9-11]检索瓜蒌皮、薤白、姜半夏、黄连药材中的化学成分。结果, 共收集到160个成分, 其中43个成分来自瓜蒌皮, 55个成分来自薤白, 59个成分来自姜半夏, 48个成分来自黄连(部分成分来自多味中药)。通过PeakView软件分析数据并进行对比, 发现在正、负离子模式下, 从复方薤白胶囊中共鉴定出51个化学成分, 主要为黄酮类及生物碱类成分, 其中, 14个成分来自姜半夏, 17个成分来自瓜蒌皮, 12个成分来自黄连, 10个成分来自薤白, 以上成分初步确定为复方薤白胶囊发挥治疗作用的“潜在功效成分群”。复方薤白胶囊的总离子流图见图1, 正、负离子模式下鉴定出的化学成分见表1。

2.2 复方薤白胶囊的网络药理学分析

2.2.1 复方薤白胶囊成分靶点与COPD相关靶点筛选

将“2.1.3”鉴定出的51个成分分别导入PharmMapper平台及SwissTargetPrediction平台进行靶点预测, 经合并去重后共得到复方薤白胶囊的成分靶点1 175个。以“COPD”“chronic obstructive pulmonary disease”为关键词在GeneCards数据库、在线人类孟德尔遗传数据库、DisGeNET数据库中收集疾病相关靶点, 汇总并去重后

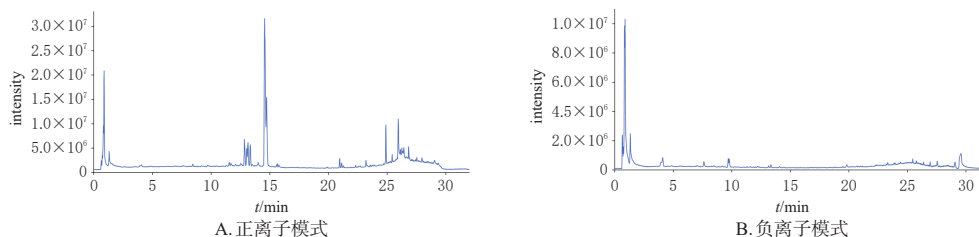


图1 复方薤白胶囊的总离子流图

表1 复方薤白胶囊的化学成分分析结果

序号	保留时间/min	化合物	分子式	母离子 m/z	离子化模式	主要二级碎片离子	来源
1	0.82	D-甘露糖醇	$C_6H_{14}O_6$	181.07	$[M-H]^-$	181.08; 101.03; 89.03; 85.00; 73.00; 71.02; 59.02; 58.01; 57.04; 55.02	瓜蒌皮
2	0.84	异丙基丙基二硫化物	$C_6H_{14}S_2$	195.05	$[M+COOH]^-$	195.05; 75.01; 59.01	薤白
3	0.84	蒜氨酸	$C_6H_{11}NO_3S$	178.05	$[M+H]^+$	178.05; 132.04; 114.05; 91.02; 88.03; 73.01; 70.06; 68.05; 58.99	薤白
4	0.84	二丙基二硫	$C_6H_{14}S_2$	195.05	$[M+COOH]^-$	195.05; 129.01; 99.00; 87.00; 75.00; 71.01; 59.01	薤白
5	0.84	葫芦巴碱	$C_7H_9NO_2$	138.05	$[M+H]^+$	138.06; 110.06; 94.07; 92.05; 78.03; 65.04; 53.03	姜半夏
6	0.88	鸟苷	$C_{10}H_{13}N_5O_3$	284.10	$[M+H]^+$	108.01; 108.59; 133.01; 136.82; 150.04	瓜蒌皮、姜半夏
7	0.95	富马酸	$C_4H_4O_4$	115.00	$[M-H]^-$	97.93; 71.01	瓜蒌皮
8	1.39	4-羟基烟酸	$C_6H_5NO_3$	140.03	$[M+H]^+$	140.03; 122.02; 112.03; 94.02	瓜蒌皮
9	1.53	尿嘧啶	$C_4H_4N_2O_2$	113.03	$[M+H]^+$	113.03; 96.00; 71.92; 70.02	瓜蒌皮、薤白、姜半夏
10	1.82	腺苷	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	268.10	$[M+H]^+$	268.10; 136.06	瓜蒌皮、姜半夏
11	2.34	苯丙氨酸	$C_{10}H_{13}NO_2$	180.10	$[M+H]^+$	180.10; 162.09; 134.09; 133.05	姜半夏
12	4.07	对甲氧基苯甲酸	$C_8H_8O_3$	153.05	$[M+H]^+$	153.12; 135.04; 107.04; 97.06; 95.04; 93.07; 91.05; 79.05; 77.03; 67.05; 55.05	姜半夏
13	4.07	香兰素	$C_8H_8O_3$	153.05	$[M+H]^+$	153.12; 135.11; 109.10; 107.06; 97.06; 91.05; 79.05; 77.03; 69.06; 55.05	瓜蒌皮
14	4.82	5-羟甲基糠醛	$C_6H_6O_3$	127.04	$[M+H]^+$	127.04; 109.02; 53.03	姜半夏
15	4.94	羟基黄芩素	$C_{16}H_{12}O_6$	318.10	$[M+NH_4]^+$	318.16; 318.09; 258.07; 195.08; 194.08; 166.08	瓜蒌皮
16	8.44	木兰花碱	$C_{20}H_{23}NO_4^+$	342.17	$[M]^+$	342.17; 297.11; 265.08; 58.06	黄连
17	10.42	四氢小檗碱	$C_{20}H_{23}NO_4$	340.15	$[M+H]^+$	340.15; 325.13; 324.12; 310.11; 309.09	黄连
18	10.56	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	193.05	$[M-H]^-$	193.05; 149.02; 123.04; 121.02; 93.03; 65.04	黄连
19	11.56	格兰地新	$C_{19}H_{18}NO_4^+$	322.11	$[M]^+$	322.10; 307.08	黄连
20	11.76	氧化小檗碱	$C_{20}H_{17}NO_5$	352.12	$[M+H]^+$	352.12; 337.10; 336.08; 308.09	黄连
21	11.93	黑麦草内酯	$C_{11}H_{16}O_3$	197.12	$[M+H]^+$	197.11; 179.10; 161.09; 135.11; 133.10; 107.08	瓜蒌皮
22	12.00	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	303.05	$[M+H]^+/[M-H]^-$	303.04; 121.03	薤白
23	12.02	芦丁	$C_{27}H_{34}O_{16}$	609.15	$[M-H]^-$	609.14; 301.03; 300.02	薤白
24	12.65	3,4-二羟基苯甲醛	$C_7H_6O_3$	137.02	$[M-H]^-$	93.03; 65.04	姜半夏
25	12.85	黄连碱	$C_{19}H_{14}NO_4^+$	320.09	$[M]^+$	320.09; 292.09	黄连
26	13.14	非洲防己碱	$C_{20}H_{20}NO_4^+$	338.14	$[M]^+$	338.13; 323.11; 322.10; 294.11	黄连
27	13.14	药根碱	$C_{20}H_{20}NO_4^+$	338.14	$[M]^+$	338.13; 323.11; 322.10; 294.11	黄连
28	14.03	甲基黄连碱	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	334.11	$[M]^+$	334.11; 332.09; 306.11; 304.09; 291.08	黄连
29	14.07	柯伊利素-7-O-葡萄糖苷	$C_{22}H_{32}O_{11}$	463.12	$[M+H]^+$	463.13; 301.07	瓜蒌皮
30	14.57	小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	336.12	$[M]^+$	336.12; 321.10; 320.09; 306.07; 292.09	黄连
31	14.57	表小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	336.12	$[M]^+$	336.12; 321.10; 320.09; 306.07; 292.09	黄连
32	14.73	巴马汀	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	352.15	$[M]^+$	352.15; 337.13; 336.12; 308.12	黄连
33	18.38	黄芩素	$C_{15}H_{10}O_5$	271.06	$[M+H]^+/[M-H]^-$	271.26; 271.08; 271.06; 153.01	姜半夏
34	20.23	葫芦素R	$C_{30}H_{46}O_7$	517.32	$[M-H]^-$	517.31; 499.30; 401.08; 385.23; 313.07; 165.09; 121.02; 59.01	瓜蒌皮
35	20.23	葫芦素D	$C_{30}H_{46}O_7$	561.31	$[M+H]^+$	561.30; 515.30; 497.28; 445.11; 439.24; 427.10; 401.08; 357.09; 313.07; 165.09; 146.96; 121.02; 71.01; 59.01	瓜蒌皮
36	20.87	吐叶醇	$C_{15}H_{20}O_3$	225.15	$[M+H]^+$	227.03; 225.14; 210.12; 195.10; 81.06; 57.06	瓜蒌皮
37	21.13	薤白苷F	$C_{28}H_{44}O_{18}$	903.49	$[M+H]^+$	903.51; 903.48; 741.48; 417.33; 273.22; 255.21	薤白
38	22.30	6-姜烯醇	$C_{17}H_{22}O_3$	277.18	$[M+H]^+$	277.19; 235.16; 159.11; 137.06; 109.10; 109.07; 81.06	姜半夏
39	22.72	支链皂苷元	$C_{27}H_{44}O_4$	433.33	$[M+H]^+$	433.33; 433.31; 397.30; 69.06	薤白
40	23.88	前列腺素A1	$C_{20}H_{32}O_4$	337.24	$[M+H]^+$	337.23; 171.10	薤白
41	25.07	剑麻皂苷元	$C_{27}H_{44}O_3$	417.34	$[M+H]^+$	417.33; 273.22; 255.21	薤白
42	25.95	茴香烯	$C_{10}H_{14}O$	149.10	$[M+H]^+$	149.02; 121.02; 65.03	姜半夏
43	26.35	α -亚麻酸	$C_{18}H_{34}O_2$	279.23	$[M+H]^+/[M-H]^-$	149.02; 95.08; 81.06; 67.05	瓜蒌皮
44	26.35	石榴酸	$C_{18}H_{34}O_2$	279.23	$[M+H]^+/[M-H]^-$	149.02; 67.05	瓜蒌皮
45	26.47	9-氧代壬酸	$C_9H_{16}O_3$	171.10	$[M-H]^-$	171.14; 171.10; 103.04; 102.95; 99.92; 99.92; 99.08	姜半夏
46	26.47	肉豆蔻酸	$C_{14}H_{28}O_2$	227.20	$[M-H]^-$	227.20; 183.14; 100.93	瓜蒌皮
47	26.78	花生四烯酸	$C_{20}H_{32}O_2$	303.23	$[M-H]^-$	303.24; 303.23; 259.23; 59.01	瓜蒌皮
48	26.84	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$	257.25	$[M+H]^+$	257.27; 119.08; 103.07; 83.08; 71.08; 69.06; 57.06; 55.05	姜半夏
49	26.84	棕榈酸甲酯	$C_{17}H_{34}O_2$	271.26	$[M+H]^+$	271.26; 57.06	瓜蒌皮
50	27.97	硬脂酸	$C_{18}H_{36}O_2$	285.28	$[M+H]^+$	285.29; 217.08; 71.08; 57.07	薤白
51	28.28	胡萝卜苷	$C_33H_{50}O_6$	599.43	$[M+Na]^+$	599.50; 599.43; 599.39	姜半夏

共得到 COPD 相关靶点 4 905 个。将上述药物成分靶点与疾病靶点导入 Venny 2.1.0 软件制成韦恩图,共得到 712 个交集靶点,即复方薤白胶囊治疗 COPD 的潜在作用靶点。

2.2.2 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

将“2.2.1”项下 712 个交集靶点导入 STRING 数据库,选择物种为“Homo sapiens”,置信度阈值为“>0.4”,构建了包含 752 个节点、20 035 条边的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图,再将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件,运用 CytoNCA 插件进行拓扑分析,以平均数为筛选标准,筛选出度值 ≥ 53.14 、中介中心性 ≥ 897.62 、接近中心性 $\geq 0.000 61$ 的靶点作为复方薤白胶囊治疗 COPD 的核心靶点,共计 145 个,度值排序前 5 位的核心靶点分别为肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (akt serine/threonine kinase 1, AKT1)、白蛋白 (albumin, ALB)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH), 结果见图 2。

2.2.3 复方薤白胶囊主要活性成分与核心靶点的分子对接

根据复方薤白胶囊中的药物、活性成分、核心靶点信息制作属性文件及网络关系文件,使用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络图 (图 3)。采用 Autodock 软件,将“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络中度值排序前 30 位的活性成分与 PPI 网络中度值排序前 5 位的核心靶点进行分子对接,通过结合能评价其结合活性,结合能越小,结合能力越强。以结合能排序前 15 位的成分 (氧化小檗碱、甲基黄连碱、黄连碱、四氢小檗碱、表小檗碱、小檗碱、木兰花碱、格兰地新、葫芦素 D、羟基芫花素、药根碱、非洲防己碱、槲皮素、葫芦素 R、巴马汀) 为复方薤白胶囊治疗 COPD 的 Q-marker 候选成分。

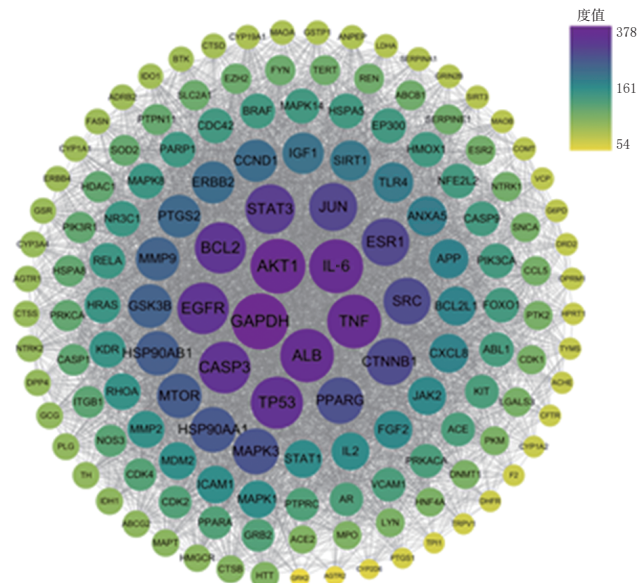


图 2 复方薤白胶囊成分与 COPD 疾病交集靶点的 PPI 网络图

2.3 复方薤白胶囊指纹图谱研究

2.3.1 供试品溶液的制备

精密称取复方薤白胶囊内容物 1 g,置于 25 mL 容量瓶中,用 80% 甲醇溶解并定容,密封后超声处理 30 min,用 80% 甲醇补足超声减失的质量,取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜,即得供试品溶液。

2.3.2 混合对照品溶液的制备

精密称取木兰花碱、盐酸药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品适量,置于 25 mL 容量瓶中,加 80% 甲醇溶解并定容,制得质量浓度分别为木兰花碱 0.092 0 mg/mL、盐酸药根碱 0.162 4 mg/mL、表小檗碱 0.194 8 mg/mL、非洲防己碱 0.154 0 mg/mL、盐酸黄连碱 0.318 0 mg/mL、盐酸巴马汀 0.633 2 mg/mL、盐酸小檗碱 0.733 6 mg/mL 的混合对照品溶液。

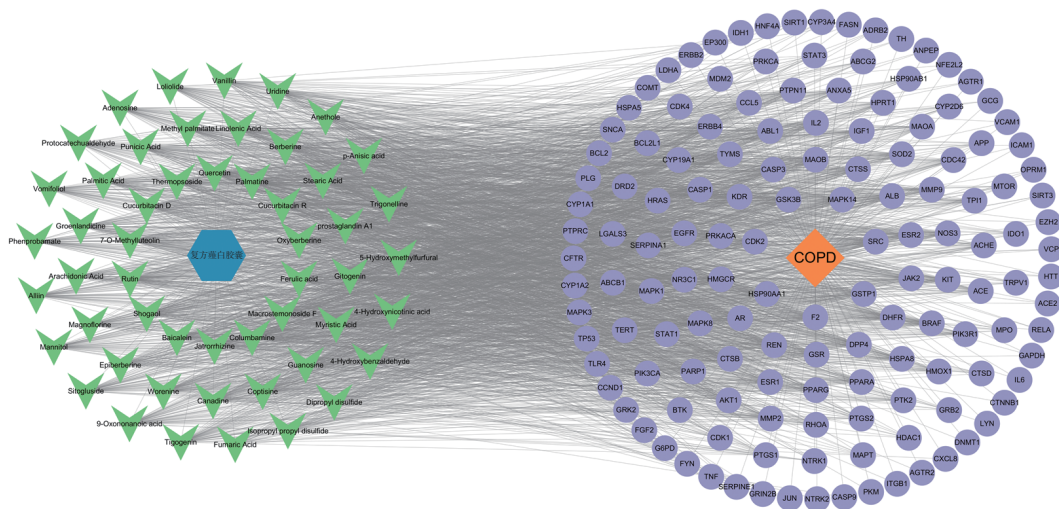


图 3 复方薤白胶囊治疗 COPD 的“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络图

2.3.3 色谱条件

以 CAPCELL PAK ADME (4.6 mm×250 mm, 3 μm) 为色谱柱; 以乙腈为流动相 A, 0.2% 磷酸水溶液为流动相 B 进行梯度洗脱 (0~10 min, 5%A→25%A; 10~45 min, 25%A→26%A; 45~50 min, 26%A→40%A; 50~58 min, 40%A→90%A; 58~60 min, 90%A); 流速为 0.8 mL/min; 柱温为 25 °C; 进样量为 10 μL; 检测波长为 280 nm。

2.3.4 精密度、稳定性、重复性试验

取同一批次复方薤白胶囊样品 (S5) 分别进行精密度、稳定性与重复性试验。精密度试验中, 取供试品溶液连续进样 6 次, 以盐酸巴马汀为参照峰, 测得共有峰相对保留时间与相对峰面积的 RSD 分别小于 2.93% 和 0.23% ($n=6$)。稳定性试验中, 供试品溶液在室温下分别放置 2、4、8、12、16、24 h 后进样测定, 以盐酸巴马汀为参照峰, 测得共有峰相对保留时间与相对峰面积的 RSD 分别小于 0.17% 和 2.18% ($n=6$)。重复性试验中, 平行制备 6 份供试品溶液, 进样测定, 以盐酸巴马汀为参照峰, 测得共有峰相对保留时间与相对峰面积的 RSD 分别小于 0.43% 和 2.64% ($n=6$)。

2.3.5 指纹图谱的建立及相似度分析

取 15 批复方薤白胶囊样品, 按“2.3.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.3”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。将上述色谱图导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》, 以 S1 样品的色谱图为参照图谱, 使用中位数法, 设置时间窗为 0.1 min, 对 15 批复方薤白胶囊样品的指纹图谱进行拟合, 生成对照指纹图谱 (R), 根据峰面积的稳定性和分离度共标定了 13 个共有峰, 图谱见图 4。15 批复方薤白胶囊样品指纹图谱与对照指纹图谱自动匹配, S1~S15 样品的相似度依次为 0.984、0.997、0.995、0.996、0.997、0.976、0.998、0.995、0.999、0.996、0.977、0.998、0.998、0.996、0.998。

2.3.6 共有峰的指认

取“2.3.1”“2.3.2”项下供试品溶液及混合对照品溶液, 按“2.3.3”项下色谱条件进样分析, 通过比较各色谱峰相对保留时间和最大吸收波长, 指认了其中 7 个成分, 即峰 5 (木兰花碱)、峰 8 (药根碱)、峰 9 (表小檗碱)、峰 10 (非洲防己碱)、峰 11 (黄连碱)、峰 12 (巴马汀)、峰 13 (小檗碱)。色谱图见图 4。

2.4 复方薤白胶囊中多成分定量分析

2.4.1 供试品溶液、混合对照品溶液的制备

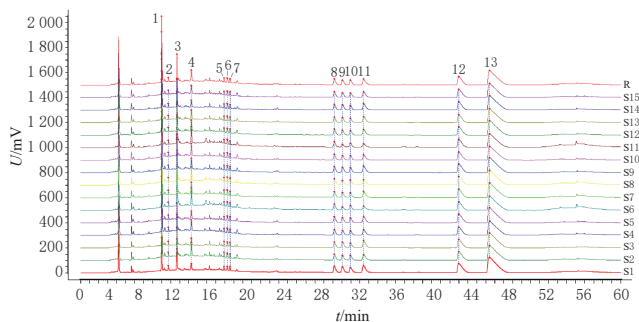
制备方法同“2.3.1”“2.3.2”项。

2.4.2 色谱条件

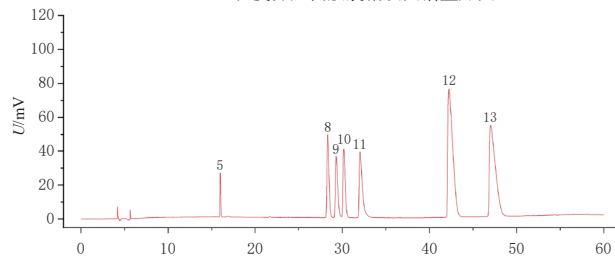
条件同“2.3.3”项。

2.4.3 专属性考察

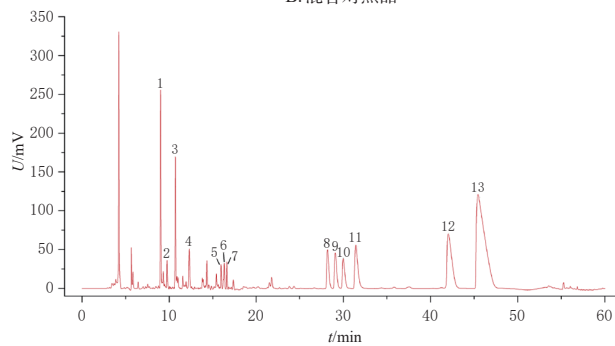
取混合对照品溶液、供试品溶液及阴性样品溶液 (80% 甲醇) 适量, 按“2.4.2”项下色谱条件进样测定, 结果各成分色谱峰分离度良好, 阴性样品无干扰。



A. 15 批复方薤白胶囊指纹图谱叠加图



B. 混合对照品



C. 供试品

5: 木兰花碱; 8: 药根碱; 9: 表小檗碱; 10: 非洲防己碱; 11: 黄连碱; 12: 巴马汀; 13: 小檗碱。

图 4 15 批复方薤白胶囊指纹图谱叠加图和供试品溶液及混合对照品溶液的色谱图

2.4.4 线性关系考察

精密量取混合对照品溶液适量, 加入 80% 甲醇逐级稀释成系列质量浓度, 按“2.4.2”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以质量浓度为横坐标 (X)、峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得 7 个成分的线性回归方程, 结果见表 2。

表 2 7 个成分的线性关系

成分	回归方程	R^2	线性范围/(μg/mL)
木兰花碱	$Y=14\,477.48X+760.19$	0.999 8	0.23~46.00
药根碱	$Y=48\,459.58X+8\,991.23$	0.999 8	0.41~81.20
表小檗碱	$Y=33\,351.58X+3\,836.08$	0.999 7	0.49~97.40
非洲防己碱	$Y=45\,497.75X+5\,188.90$	0.999 8	0.39~77.10
黄连碱	$Y=28\,771.66X+20\,212.80$	0.999 2	0.79~159.20
巴马汀	$Y=46\,818.28X+11\,005.84$	0.999 9	1.58~316.60
小檗碱	$Y=35\,221.59X+12\,380.74$	0.999 9	1.83~366.80

2.4.5 精密度、重复性、稳定性、加样回收率试验

精密度试验中, 取混合对照品溶液连续进样 6 次, 测得木兰花碱、药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱峰面积的 RSD 均不高于 0.95% ($n=6$)。重

复性试验中,取同一批次复方薤白胶囊样品(S5),平行制备6份供试品溶液,进样测定,根据标准曲线法计算含量,测得上述7个成分含量的RSD均不高于1.20%($n=6$)。稳定性试验中,供试品溶液在室温下分别放置0、2、4、8、12、24 h后进样测定,测得上述7个成分峰面积的RSD均不高于2.15%($n=6$)。加样回收率试验中,向同一批已知7个成分含量的样品(S5)中加入一定量的对照品溶液后进样测定,测得上述7个成分的加样回收率为99.27%~103.51%,RSD为1.92%~4.34%($n=6$)。

2.4.6 含量测定

对15批复方薤白胶囊中7个成分进行含量测定,测得木兰花碱、药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱的含量分别为(0.267±0.048)、(0.453±0.084)、(0.572±0.160)、(0.392±0.074)、(1.076±0.273)、(1.477±0.271)、(6.664±1.249)mg/g($n=3$)。

3 讨论

3.1 基于传递与溯源的Q-marker预测分析

本文通过检索数据库及相关文献,收集并整理了复方薤白胶囊4味药材的化学成分,共收集到160个成分,这些成分为药材的“原有成分”。进一步采用UHPLC-TOF-MS技术对复方薤白胶囊内容物的80%甲醇提取物进行分析,共鉴定出51个成分,初步确定为复方薤白胶囊发挥治疗作用的“潜在功效成分群”,其中生物碱类化合物(17个)在潜在功效成分群中占比最高,且大部分来自于黄连,说明黄连中的生物碱类成分有较好的传递性,可能与其良好的溶解性和较高的离子化效率有关。

3.2 基于有效性的Q-marker预测分析

本文利用网络药理学及分子对接技术对上述“潜在功效成分群”进行筛选,筛选出葫芦素D、氧化小檗碱、黄连碱等15个成分,确定为复方薤白胶囊Q-marker的候选成分。这15个成分大体分为三类,即生物碱类、葫芦素类和未分类的鞣皮素。研究表明,小檗碱等生物碱类成分可抑制COPD大鼠的气道炎症,其作用机制可能与下调炎症因子IL-8、IL-17水平以及上调抗炎因子IL-10水平有关^[12];葫芦素类成分具有抗炎作用,其机制可能与抑制IL-2、TNF- α 、 γ 干扰素及核因子 κ B表达有关^[13];鞣皮素能够促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,降低炎症因子水平^[14]。

3.3 基于可测性的Q-marker预测分析

本文通过构建复方薤白胶囊的HPLC指纹图谱,共指认了7个峰形良好的化学成分,分别为木兰花碱、药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱,并建立了相应的含量测定方法。其余成分中,鞣皮素虽有对应峰,但含量极低,无法定量;葫芦素D与葫芦素R未在图谱相应位置找到对应峰,推测可能因其为四环三萜类成分,紫外吸收能力较弱,所以未能在紫外检测器中检测到相应峰;其余生物碱类成分可能由于含量过低,未在图谱中找到对应峰。后续研究中,可根据上述Q-marker预测结果,进一步选择其他检测方法(如电雾式

检测器或蒸发光散射检测器)并优化药材提取工艺,以提高制剂的质量标准。

综上所述,本研究通过成分分析与生物信息学方法,预测了复方薤白胶囊治疗COPD的15个Q-marker候选成分,建立了指纹图谱及7个成分的含量测定方法。后续将通过体内外实验进一步验证其作用机制,并优化制剂工艺,以达到提高疗效、减少服用量的目标,从而为复方薤白胶囊的临床应用与后续开发提供科学依据。

参考文献

- [1] 奚肇庆. 奚肇庆:复方薤白胶囊[J]. 江苏中医药, 2010, 42(5):13.
- [2] 奚肇庆, 陈晟毅. 复方薤白胶囊联合常规疗法对AECOPD痰热郁肺证患者肺功能影响的研究:附30例临床资料[J]. 江苏中医药, 2017, 49(6):23-25.
- [3] 姜静, 奚肇庆, 尚宁, 等. 复方薤白胶囊干预慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2007, 23(6):362-364.
- [4] 袁永丰, 曾亮. 复方薤白胶囊对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型气道重塑作用的研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6):967-968, 1032.
- [5] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9):1443-1457.
- [6] 戴国梁, 杭华茜, 陈佩瑶, 等. UHPLC-TOF-MS结合网络药理学与实验验证探讨左金丸治疗抑郁症作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1):183-192.
- [7] 段贤春, 黄石, 彭代银, 等. 网络药理学在中药复方研究中的应用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3):303-308.
- [8] 孙立丽, 王萌, 任晓亮. 化学模式识别方法在中药质量控制研究中的应用进展[J]. 中草药, 2017, 48(20):4339-4345.
- [9] 唐响彤, 杜正彩, 郝二伟, 等. 基于栝楼不同药用部位化学成分和性效关系的质量标志物分析[J]. 中草药, 2020, 51(6):1617-1627.
- [10] 刘明阳, 金莹, 赵启韬, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS分析酒煎瓜蒌薤白半夏汤物质成分[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9):141-148.
- [11] 李艳, 王省, 张瑞. 瓜蒌薤白白酒汤的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5):707-712.
- [12] 赵俊, 张溪林, 何力敏, 等. 黄连素对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(31):40-43.
- [13] HE J, WANG Y, XU L H, et al. Cucurbitacin II a induces caspase-3-dependent apoptosis and enhances autophagy in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(1):27-34.
- [14] 丁敏, 何芳, 鲍敏, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨玉屏风散治疗慢性阻塞性肺病的作用机制[J]. 中成药, 2024, 46(7):2407-2414.

(收稿日期:2025-10-22 修回日期:2026-01-29)

(编辑:邹丽娟)