

· 药剂与炮制 ·

基于含药肠吸收液的麻黄-杏仁药对物质基础与作用机制分析

许照¹, 肖雄¹, 黄刚², 李莹¹, 苏丹¹, 李文宏^{1*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 泉州医学高等专科学校, 福建泉州 362100)

[摘要] 目的:探讨不同配比的麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中化学成分含量-效应指标之间的关联性,初步阐明该药对的物质基础及作用机制。方法:选用 $U_6(6^4)$ 均匀设计表安排药对配比,采用UPLC-Q-TOF-MS/MS分析麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中主要差异性成分及其含量;观察含药肠吸收液对大鼠气管环舒张率及组织中白细胞介素-2(IL-2),IL-4,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的影响;经多元线性回归分析效应指标与主要成分含量的相关性。结果:通过变量重要性投影值 >1.5 找出该药对的显著性差异成分为去甲基麻黄碱(X_1),伪麻黄碱(X_2),甲基麻黄碱(X_3),苦杏仁苷(X_4);该药对能明显增加气管环的舒张率(Y_1),升高组织中IL-2(Y_2)含量,降低IL-4(Y_3)与TNF- α (Y_4)含量;以差异性成分含量为自变量,效应指标为因变量,得回归方程分别为 $Y_1 = -4\ 810.119X_1 + 3\ 516.816X_2 - 2\ 663.871X_3 - 81.310X_4 + 33.562 (r = 0.937)$, $Y_2 = 4\ 203.354X_1 - 2\ 567.853X_2 + 1\ 445.790X_3 + 47.460X_4 + 237.192 (r = 0.996)$, $Y_3 = 587.549X_1 - 456.975X_2 + 366.365X_3 + 6.239X_4 + 27.519 (r = 0.951)$, $Y_4 = -21\ 958.981X_1 - 35\ 885.568X_2 + 40\ 943.441X_3 + 944.167X_4 + 4\ 465.528 (r = 0.968)$ 。结论:麻黄-杏仁药对平喘的主要物质基础为去甲基麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱和苦杏仁苷。其平喘机制与各效应成分双向调节气道舒张与收缩功能,以及改变IL-4,IL-2,TNF- α 含量等有关。

[关键词] 麻黄-杏仁; 药对; 肠吸收液; 物质基础; 作用机制; 伪麻黄碱; 苦杏仁苷

[中图分类号] R22;R289;R283.6;R945;R284;C8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)06-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180601

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1410.019.html>

[网络出版时间] 2017-12-27 9:49

Analysis of Material Basis and Mechanism of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum Medicine Pair Based on Intestinal Absorption Fluid Containing Drug

XU Zhao¹, XIAO Xiong¹, HUANG Gang², LI Ying¹, SU Dan¹, LI Wen-hong^{1*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. Quanzhou Medical College, Quanzhou 362100, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between the content of chemical components and effect index in the intestinal absorption fluid of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions, and clarify the material basis and mechanism of the medicine pair. **Method:** The $U_6(6^4)$ uniform design was used to arrange the proportions of this medicine pair, the major differential components in intestinal absorption fluid of this medicine pair and their contents were analyzed by UPLC-Q-TOF-MS/MS. Effect of intestinal absorption fluid containing drug on diastolic rate of tracheal ring in rats and the content of interleukin-2 (IL-2), IL-4, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the rat tissue was investigated. The correlation between the effect index and the main component content was analyzed by multiple linear regression. **Result:** After being analyzed by the least squares regression, the significant difference components found by variable importance in the projection (VIP) >1.5 were norephedrine (X_1), pseudoephedrine (X_2), methyl ephedrine (X_3) and amygdalin (X_4). The medicine pair

[收稿日期] 20170802(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460610);江西省自然科学基金项目(20151BAB205066)

[第一作者] 许照,在读硕士,从事分子药理学研究,E-mail:845961837@qq.com

[通信作者] *李文宏,博士,副教授,硕士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:liwhong0311@163.com

can obviously relieve the bronchial ring (Y_1), increase content of IL-2 (Y_2), decrease contents of IL-4 (Y_3) and TNF- α (Y_4) in the tissue. Taking contents of major differential components as independent variables (X), effect index as dependent variables (Y), regression equations were obtained as follows: $Y_1 = -4\ 810.119X_1 + 3\ 516.816X_2 - 2\ 663.871X_3 - 81.310X_4 + 33.562$ ($r = 0.937$), $Y_2 = 4\ 203.354X_1 - 2\ 567.853X_2 + 1\ 445.790X_3 + 47.460X_4 + 237.192$ ($r = 0.996$), $Y_3 = 587.549X_1 - 456.975X_2 + 366.365X_3 + 6.239X_4 + 27.519$ ($r = 0.951$), $Y_4 = -21\ 958.981X_1 - 35\ 885.568X_2 + 40\ 943.441X_3 + 944.167X_4 + 4\ 465.528$ ($r = 0.968$).

Conclusion: Main material bases of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum on asthma are norephedrine, pseudoephedrine, methyl ephedrine and amygdalin, its antiasthmatic mechanism is related to bidirectional regulating airway function of each effect component, changes in IL-4, IL-2 and TNF- α content and so on.

[Key words] Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum; medicine pair; intestinal absorption fluid; material basis; mechanism of action; pseudoephedrine; amygdalin

药对又称为对药,是指临床上相对固定的 2 味药组成的配伍形式^[1]。张欢等^[2]用数据挖掘方法探讨古今哮喘方用药规律时,发现所有哮喘方中运用最多且支持度最高的药对均为麻黄-杏仁。麻黄可宣肺平喘、发散风寒;杏仁则味苦泄降,性温发散,既有下气定喘止咳之功,又有疏散肺经风邪、宣滞化痰之能;二者配伍,一宣一降,使其平喘止咳之力增强^[3]。目前,麻黄-杏仁药对的研究多集中于毒效^[4-5]、含量测定^[6]和血浆药动学等方面^[7],或是以其主要有效成分麻黄碱、伪麻黄碱、苦杏仁苷作为物质基础进行研究;此外,有效成分与药理效应指标之间的关联性尚未见报道,致使该药对的物质基础和作用机制均不太明确。近年来,UPLC-Q-TOF-MS/MS 由于其分离速度快、灵敏度高、测定准确性强而被广泛运用于中药及其复方的分析过程之中^[8-9]。本实验拟采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 测定麻黄-杏仁药对中主要差异性成分,观察不同配伍对该药对气管环舒缩功能、炎症因子等药效指标的影响,经统计学分析,探讨该药对中有有效成分与效应指标之间的内在联系,以期更深入地探明该药对的物质基础和作用机制,为其临床应用提供参考。

1 材料

ACQUITY™ UPLC I-Class 型超高效液相色谱系统和 SYNAPT™ G2-Si 型高分辨率飞行时间质谱仪(美国 Waters 公司),8/sp 型 PowerLab 多通道生理记录系统(澳大利亚 AD Instruments 公司),TDL-40B 型台式大容量离心机(上海安亭科学仪器厂),Milli-Q 型纯水仪(美国 Millipore 公司),AL104 型 1/1 万电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

麻黄(产地甘肃,批号 15091069)和苦杏仁(产地河北,批号 15021533)饮片均购自江西江中中药饮片有限公司,经江西中医药大学药学院付小梅副

教授鉴定,分别为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* 的干燥草质茎,蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* var. *ansu* 的干燥成熟种子;盐酸去甲基麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、盐酸甲基麻黄碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 171241-201508,171237-201208,171247-200301,纯度均为 99.8%),苦杏仁苷对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号 K01020CB1,纯度 98%),D-葡萄糖(西陇化工股份有限公司),磷酸组胺(Sigma 公司),氯化乙酰胆碱(北京索莱宝生物科技有限公司),布地奈德福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca 公司);大鼠白细胞介素-2(IL-2)和 IL-4 检测试剂盒,大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测试剂盒(武汉优尔生商贸有限公司);水为屈臣氏纯净水,乙腈、甲醇、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(200 ± 20) g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(湘)2013-0004,24 ℃ 饲养,自由摄食饮水,在实验前 24 h 禁食不禁水。实验动物使用经江西中医药大学动物实验伦理委员会批准。

2 方法

2.1 受试药物的制备

2.1.1 麻黄-杏仁药对水煎液的制备 参照文献[10]的方法制备

2.1.2 K-H 液、含药肠吸收液的制备 参照文献[11]的方法制备。

2.2 肠吸收液的差异性成分分析

2.2.1 麻黄-杏仁药对含药肠吸收液的处理 精密吸取麻黄-杏仁药对含药肠吸收液 200 μ L 置于 2 mL 离心管中,加入甲醇 600 μ L,涡旋处理 3 min;在转速 14 000 $r \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心 10 min,离心 2 次,取上清液 200 μ L 加至内插管中,进行 UPLC-Q-TOF-MS/MS

分析。

2.2.2 检测条件 色谱条件为采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm), 柱温 40 °C, 流速 0.3 mL·min⁻¹, 进样量 6 μL, 流动相 0.02% 甲酸水(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 6 min, 2% ~ 17% B; 6 ~ 12 min, 17% ~ 80% B; 12 ~ 15 min, 80% ~ 85% B; 15 ~ 18 min, 85% ~ 95% B; 18 ~ 21 min, 95% ~ 5% B), 平衡 30 min 后再采集下一样本。质谱条件为采用电喷雾离子源(ESI), 正离子模式, 数据获取为 centroided, 雾化气(N₂)流速 800 L·h⁻¹, 脱溶剂气温度 600 °C, 离子源温度 120 °C, 毛细管电压 3.0 kV, 锥孔电压 40 V, 补偿电压 80 V。全信息串联质谱(MSE)扫描模式检测, 低能量扫描时传输碰撞能量 4 eV, 高能量扫描时传输碰撞能量 20 ~ 50 eV, 喷雾器压力 6.5 × 10⁵ Pa, 气帘气流速 50 L·h⁻¹, 扫描范围 *m/z* 100 ~ 1 000。

2.2.3 数据分析 采用 MassLynx 4.1 对正离子模式总离子流图进行处理, 结合 Mass 值、相对保留时间和分子式匹配软件 Elemental compositionTM, 化合物结构匹配软件 Mass FragmentTM 及 UNIFITM 数据处理系统对各主要分子离子峰进行归属。采用 MarkerLynx 4.1 软件对正离子模式下麻黄-杏仁药对的质谱峰进行分析, 利用正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)探索不同配伍麻黄-杏仁药对水煎液的含药肠吸收液中化合物之间的差异, 经数据以及变量重要性投影(VIP)分析, 筛选 VIP 值 > 1.5 的色谱峰作为差异成分。

2.3 麻黄-杏仁药对含药肠吸收液对大鼠气管环的影响

2.3.1 大鼠气管环的制备 参照文献[12]的方法制备。

2.3.2 药物对大鼠气管环舒缩功能的影响 将气管环固定于浴槽中, 稳定后, 加入磷酸组胺(浓度 1.5 × 10⁻⁶ mol·L⁻¹)和氯化乙酰胆碱(浓度 1.35 × 10⁻⁵ mol·L⁻¹)预刺激, 观察并记录气管环的变化, 按公式(预刺激值 - 基值)/基值 × 100% 计算模型组气管环的收缩率。含药肠吸收液组和阳性药物组待预刺激气管环收缩达到坪值后, 分别累积加入各含药肠吸收液 4 mL 和布地奈德福莫特罗粉吸入剂(50 mg·L⁻¹), 观察并记录气管环的变化, 按公式(预刺激值 - 给药后值)/(预刺激值 - 基值) × 100% 计算加入各药物后气管环的舒张率。取气管环置于 -80 °C 冰箱保存, 待测。

2.3.3 大鼠气管环中 IL-2, IL-4, TNF-α 含量的测定

气管环制成匀浆后取上清液, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(ELISA), 严格按照试剂盒说明书操作, 检测气管环上清液中 IL-2, IL-4, TNF-α 的含量。

2.4 数据处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 19.0 统计软件处理, 采用单因素方差分析法, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。运用多元线性回归方程分析并探讨麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中主要差异性成分与上述各效应指标之间的相关性。

3 结果

3.1 主要成分分析 利用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析不同配比的麻黄-杏仁药对含药肠吸收液, 肠吸收液样本的典型离子流图见图 1。图中信息包含离子保留时间、质荷比及绝对离子峰强度, 数据用最大化方法标准化后进行主成分分析(PCA), 见图 2。在得分散点图中, 样本点距离代表样本间差异的大小, 即样本点距离越远, 样本差异就越大; 样本间距离越近, 样本间差异就越小^[13]; 结果显示 6 个配比的麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中无样本点重合。存在 4 个有显著性差异的有效成分, 见图 3, 其相对质量分数见表 1。

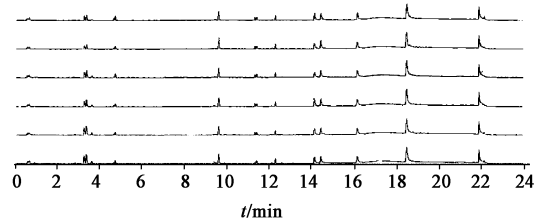


图 1 麻黄-杏仁药对含药肠吸收液的总离子流

Fig.1 Total ion chromatograms of intestinal absorption fluid of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions

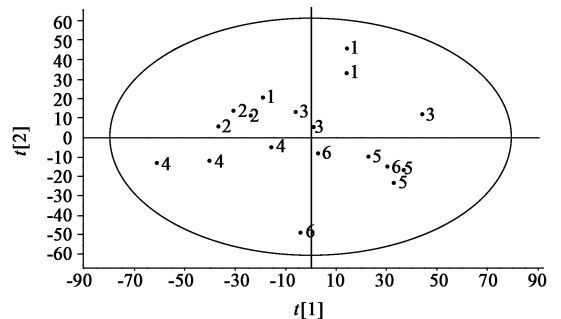


图 2 6 组麻黄-杏仁药对对不同含药肠吸收液的 PCA 散点

Fig.2 PCA scatter plots of intestinal absorption fluid of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions

3.2 含药肠吸收液对大鼠气管环的影响

3.2.1 含药肠吸收液对大鼠气管环舒张率的影响 不同配伍的麻黄-杏仁药对肠吸收液对预收缩

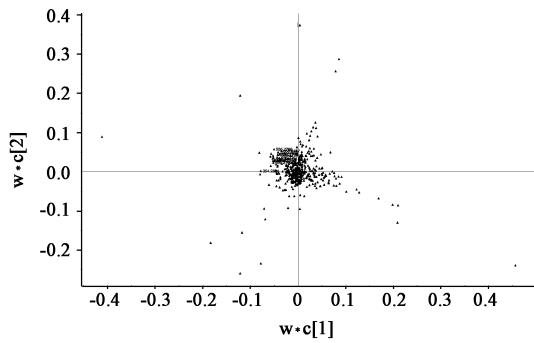


图 3 麻黄-杏仁药对含药肠吸收液的载荷散点
Fig. 3 Loading scatter plots of intestinal absorption fluid of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions

表 1 麻黄-杏仁药对不同含药肠吸收液中主要差异性成分的质量浓度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Contents of major differential components in intestinal absorption fluid of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions ($\bar{x} \pm s, n=3$) g·L⁻¹

组别	麻黄用量 /g	苦杏仁用量 /g	去甲基麻黄碱 (X ₁)	伪麻黄碱 (X ₂)	甲基麻黄碱 (X ₃)	苦杏仁苷 (X ₄)
1	24.1	75.9	0.051 8 ± 0.006	0.095 2 ± 0.01	0.075 9 ± 0.03	0.765 4 ± 0.07
2	28.0	72.0	0.010 4 ± 0.004	0.085 5 ± 0.02	0.073 8 ± 0.02	0.568 2 ± 0.05
3	48.1	51.9	0.015 9 ± 0.003	0.099 6 ± 0.03	0.083 6 ± 0.04	0.277 4 ± 0.01
4	44.5	55.5	0.033 9 ± 0.009	0.169 8 ± 0.01	0.131 3 ± 0.07	0.600 5 ± 0.30
5	64.0	36.0	0.059 8 ± 0.027	0.241 0 ± 0.06	0.186 2 ± 0.01	0.394 6 ± 0.10
6	56.9	43.1	0.059 6 ± 0.005	0.281 1 ± 0.03	0.232 7 ± 0.02	0.643 2 ± 0.20

表 2 不同配比的麻黄-杏仁药对大鼠气管环舒张率, IL-2, IL-4 及 TNF-α 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum with different proportions on diastolic rate of tracheal ring, contents of IL-2, IL-4 and TNF-α in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	舒张率/%	IL-2/ng·L ⁻¹	IL-4/ng·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹
空白	2.06 ± 1.88	27.68 ± 4.85	3 508.42 ± 611.61	181.45 ± 61.76
模型	1.35 ± 3.37 ¹⁾	22.03 ± 3.86 ¹⁾	6 497.44 ± 1 712.18 ²⁾	236.09 ± 21.37 ¹⁾
布地奈德	37.60 ± 23.20 ³⁾	25.52 ± 4.24	3 194.06 ± 1 364.58 ⁴⁾	158.34 ± 78.66 ⁴⁾
1	34.94 ± 19.83 ³⁾	21.90 ± 6.55	3 718.97 ± 2 106.29 ⁴⁾	167.00 ± 53.76 ³⁾
2	32.47 ± 8.80 ³⁾	22.39 ± 3.32	2 962.59 ± 1 113.22 ⁴⁾	168.36 ± 51.33 ³⁾
3	34.61 ± 12.37 ³⁾	23.86 ± 9.58	2 912.32 ± 2 002.78 ⁴⁾	126.08 ± 26.71 ⁴⁾
4	34.75 ± 7.45 ³⁾	26.46 ± 10.83	3 358.09 ± 1 504.24 ⁴⁾	174.99 ± 58.14 ³⁾
5	41.98 ± 16.32 ³⁾	26.85 ± 4.54	1 559.05 ± 545.38 ⁴⁾	168.10 ± 19.45 ³⁾
6	44.29 ± 21.56 ³⁾	35.54 ± 9.73 ⁴⁾	2 528.01 ± 1 884.01 ⁴⁾	204.40 ± 24.14 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

含量,与模型组相比均有显著性差异 ($P < 0.05, P < 0.01$),其中以第 3 组作用最强。

3.3 麻黄-杏仁药对中主要差异性成分与各效应指标的相关性分析

的大鼠气管环有明显舒张作用,与模型组相比均有显著性差异 ($P < 0.05$),其中最佳配比为第 6 组,见表 2。

3.2.2 含药肠吸收液对大鼠气管环中 IL-2, IL-4, TNF-α 含量的影响 见表 2。除第 1 组外,其他配比的 5 组麻黄-杏仁药对肠吸收液均有增加气管环中 IL-2 含量的趋势,但仅有第 6 组与模型组比较存在显著性差异 ($P < 0.01$),说明最佳的配比为第 6 组。6 组麻黄-杏仁药对肠吸收液均能明显降低气管环中 IL-4 含量,与模型组相比均有显著性差异 ($P < 0.01$),其中第 5 组作用最强。6 组麻黄-杏仁药对肠吸收液均能明显降低气管环中 TNF-α 的

3.3.1 主要差异性成分与气管环舒张率 (Y_1) 通过 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,得回归方程 $Y_1 = -4 810.119X_1 + 3 516.816X_2 - 2 663.871X_3 - 81.310X_4 + 33.562 (r=0.937)$ 。其中伪麻黄碱含量

与气管环舒张率呈正相关,去甲基麻黄碱、苦杏仁苷、甲基麻黄碱含量与气管环舒张率呈负相关;去甲基麻黄碱是影响气管环舒张率的主要有效成分。

3.3.2 主要差异性成分与 IL-2 含量(Y_2) 通过 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,得回归方程 $Y_2 = 4\ 203.354X_1 - 2\ 567.853X_2 + 1\ 445.790X_3 + 47.460X_4 + 237.192$ ($r = 0.996$)。其中去甲基麻黄碱、苦杏仁苷、甲基麻黄碱含量与 IL-2 含量呈正相关,而伪麻黄碱含量与 IL-2 含量呈负相关;去甲基麻黄碱是影响 IL-2 含量变化的主要有效成分。

3.3.3 主要差异性成分与 IL-4 含量(Y_3) 通过 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,得回归方程 $Y_3 = 587.549X_1 - 456.975X_2 + 366.365X_3 + 6.239X_4 + 27.519$ ($r = 0.951$)。其中去甲基麻黄碱、甲基麻黄碱、苦杏仁苷含量与 IL-4 含量呈正相关,而伪麻黄碱含量与 IL-4 含量呈负相关;去甲基麻黄碱是影响 IL-4 含量变化的主要有效成分。

3.3.4 主要差异性成分与 TNF- α 含量(Y_4) 通过 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,得回归方程 $Y_4 = -21\ 958.981X_1 - 35\ 885.568X_2 + 40\ 943.441X_3 + 944.167X_4 + 4\ 465.528$ ($r = 0.968$)。其中去甲基麻黄碱、伪麻黄碱含量与 TNF- α 含量呈负相关,而甲基麻黄碱、苦杏仁苷含量与 TNF- α 含量呈正相关;甲基麻黄碱是影响 TNF- α 含量变化的主要有效成分。

4 讨论

麻黄中对气管平滑肌起舒张作用是其生物碱类成分^[4],可以直接兴奋支气管平滑肌的受体,从而达到松弛平滑肌的作用;苦杏仁中苦杏仁苷在苦杏仁酶的作用下,产生的氢氰酸和苯甲醛对呼吸中枢有抑制作用,从而达到平喘的作用^[14]。本研究发现麻黄-杏仁药对含药肠吸收液可舒张大鼠离体气管环,其主要物质基础为麻黄生物碱类成分与苦杏仁苷,与文献报道一致;但麻黄中麻黄碱与伪麻黄碱之间呈双向调节作用,伪麻黄碱会与麻黄碱竞争性地与 β 肾上腺素受体结合,从而影响平喘的效果^[15]。

支气管哮喘的发病过程与多种炎症细胞相关,包括嗜酸性粒细胞(EOS),肥大细胞和 T 淋巴细胞等。研究发现免疫功能紊乱是哮喘的重要发病机制之一,正常状态下,辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)与 Th2 亚群处于较为稳定的平衡状态^[16]。若在外界不良因素刺激下,Th1 和 Th2 之间失去平衡,进而对免疫应答产生影响,诱发疾病^[17-18],黄伟强等^[19]研究发现 Th1 分泌的 IL-2 能促进细胞免疫应答,对哮

喘的发生与发展有一定抑制作用。TNF- α 分泌增加可引起局部炎症反应,严重时导致多器官受损^[20]。IL-4 能够诱导释放促 EOS 聚集的细胞因子和促炎因子,在支气管哮喘的过敏性呼吸道炎症、气道重构中发挥着重要作用^[21]。本研究发现麻黄-杏仁药对含药肠吸收液可增加 IL-2 的含量,降低 TNF- α 和 IL-4 的含量,其主要物质基础是麻黄生物碱类成分与苦杏仁苷。综上所述,该药对的平喘机制与各效应成分双向调节气管舒张与收缩功能,同时还能改变 IL-4,IL-2,TNF- α 的含量,说明该药对综合调理后发挥的功能与舒张气道平滑肌、增强抗炎或降低抑炎等有关。

本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 检测麻黄-杏仁药对含药肠吸收液中化学成分,化合物匹配数据库和软件资源的匮乏使得对有些离子峰无法进行定性与定量分析,在进行差异性有效成分物质筛选时,因 VIP 值的设置导致一些有效成分没有被纳入分析。此外,受实验条件所限,观察的效应指标少,不能全面把握有效成分与效应指标之间的关系,还需更深入系统地开展后续研究。

[参考文献]

- [1] 孙洋,陈婷,徐强.从药对的角度考察复方配伍规律[J].世界科学技术—中医药现代化,2004,6(1):17-20.
- [2] 张欢,范欣生,王崇骏,等.古今哮喘方用药规律对比的关联规则研究[J].中国中医药信息杂志,2009,16(3):94-96.
- [3] 周玲,吴德康,唐于平,等.麻黄中化学成分研究进展[J].南京中医药大学学报,2008,24(1):71-72.
- [4] 谭镇岳.麻黄、杏仁配伍对苦杏仁毒性影响及最佳比例研究[J].社区医学杂志,2011,9(24):77-78.
- [5] 谭晓梅,郭阳,余林中,等.麻黄-杏仁药对配伍及不同对比对急性毒性及平喘作用的影响[J].中药药理与临床,2013,29(1):82-84.
- [6] 谢颖,汤庆发,徐文杰,等.不同配伍比例对麻黄-杏仁药对有效成分含量的影响[J].时珍国医国药,2012,23(11):2686-2688.
- [7] 宋帅,梁德东,任孟月,等.麻黄-杏仁药对有效成分在大鼠体内组织分布的定量分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(12):92-97.
- [8] 谢晶,张丽,曾金祥,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的短管兔耳草化学成分快速识别研究[J].中国中药杂志,2017,42(11):2123-2130.
- [9] 刘梦娇,王云,李玲云,等.三黄片化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴定分析[J].中国中药杂志,

- 2017,42(9): 1685-1692.
- [10] 杨丽,李莹,王清娟,等.麻黄-杏仁药对配比与有效成分含量变化规律研究[J].中国当代医药,2017,24(5): 4-7.
- [11] 李文宏,徐国良,彭彩霞,等.基于含药肠吸收液法的复方丹参片对大鼠离体胸主动脉环的作用及机制初步研究[J].时珍国医国药,2014,25(3):570-573.
- [12] 李文宏,潘琳娜,徐国良,等.复方当归汤含药肠吸收液舒张血管平滑肌的研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(11):205-208.
- [13] Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabonomics [J]. J Proteome Res, 2007, 6(2): 469-479.
- [14] 李熙民,陆婉琴,秦芝玲,等.苦杏仁甙药物动力学及其毒理初步研究[J].中国新药与临床杂志,1986,5(3):141-143.
- [15] 刘贇,石倩,杨洋,等.麻黄碱与伪麻黄碱平喘效果及机制比较研究[J].中草药,2009,40(5):771-774.
- [16] 朱慧志,张玉,胡国俊,等.基于中医传承辅助系统分析名老中医胡国俊治疗支气管哮喘用药规律[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):210-215.
- [17] Fischer R, Tomé D, McGhee J R, et al. Th1 and Th2 cells are required for both eosinophil and neutrophil-associated airway inflammatory responses in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(1):44-49.
- [18] 许珂玉,王艳杰,赵丹玉,等.补脾益气方药对哮喘大鼠 Th1/Th2 失衡的调节及机制 [J]. 山东医药, 2012, 52(20):16-18.
- [19] 黄伟强,李惠,袁梅,等.支气管哮喘患者外周血 T 细胞亚群 Th1, Th2 及其相关细胞因子水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(20):40-41.
- [20] 龚臣,邓静敏. Th17/Treg 在支气管哮喘发病机制中的作用及研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 7(9): 201-205.
- [21] Ryan J J, McCreynolds L J, Keegan A, et al. Growth and gene expression are predominantly controlled by distinct regions of the human IL-4 receptor [J]. Immunity, 1996, 4(2):123-132.

[责任编辑 刘德文]