

## 基于分子连接性指数和匹配频数总量统计矩法的 辛味药“印迹模板”特征分析

钱学兵, 张良琦, 肖音, 刘洪昕, 沈爱庆, 肖美凤\*, 贺福元\*  
(湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,  
中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 长沙 410208)

**[摘要]** **目的:**基于分子连接性指数(MCI)和匹配频数总量统计矩法对广藿香等6味辛味中药的指纹图谱进行分析,研究其挥发性成分“印迹模板”划分、整合,以寻找辛味中药共有“印迹模板”特征。**方法:**采用水蒸气蒸馏法提取6味辛味中药的挥发性成分,建立其气相色谱-质谱法(GC-MS)指纹图谱,程序升温(80℃保持5 min,以5℃·min<sup>-1</sup>升至200℃,保持5 min;以2℃·min<sup>-1</sup>升至230℃,保持10 min),分流比20:1,电子轰击离子源(EI),检测范围 $m/z$  35~650,计算成分的平均MCI和指纹图谱总量统计矩参数;采用匹配频数法对6味辛味中药指纹图谱色谱峰进行“印迹模板”划分、整合和确认。**结果:**广藿香、艾叶、苍术、细辛、辛夷、荆芥6味中药的挥发性成分平均零阶、一阶及二阶MCI分别为9.02、5.28、5.05;其指纹图谱峰数、总量零阶矩、总量一阶矩、总量二阶矩的平均值分别为60个、 $169 \times 10^7$ 、22.49 min、36.82 min<sup>2</sup>。6味辛味中药的指纹图谱经匹配频数法划分后得到20个整合“印迹模板”,其中3个为共有“印迹模板”,保留时间分别为(25.97±0.21)、(26.90±0.20)、(31.64±1.24) min,代表性成分分别为巴伦西亚橘烯、 $\beta$ -榄香烯、石竹素等。**结论:**MCI联合匹配频数总量统计矩法能划分、整合辛味中药的“印迹模板”,找到其共有的色谱印迹特征,可为辛味中药药效物质的确定提供参考。

**[关键词]** 超分子“印迹模板”; 分子连接性指数; 总量统计矩; 指纹图谱; 辛味中药; 匹配频数法; 气相色谱-质谱法(GC-MS)

[中图分类号] R22;R28;R931;O657 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)09-0218-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220848 [增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220819.1059.003.html>

[网络出版日期] 2022-08-22 10:43:37

### Characteristic Analysis of "Imprinting Template" for Pungent Herbs Based on Molecular Connectivity Index and Matching Frequency Total Statistical Moment

QIAN Xuebing, ZHANG Liangqi, XIAO Yin, LIU Hongxin, SHEN Yuanqing,  
XIAO Meifeng\*, HE Fuyuan\*

(College of Pharmacy, Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Traditional Chinese Medicine (TCM), Property and Pharmacodynamic Key Laboratory of TCM of National Administration of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the fingerprint of six pungent herbs based on the molecular connectivity index(MCI)and the matching frequency total statistical moment method, and to study the division and integration of the "imprinting template" of their volatile components, so as to find the common "imprinting template" characteristics of the pungent herbs. **Method:** The volatile components of six pungent herbs were

[收稿日期] 2022-04-25

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30508);湖南省大学生创新创业训练计划项目(2605);湖南中医药大学校级科研基金与联合基金项目(2021XJJ002)

[第一作者] 钱学兵,在读硕士,从事中药及复方有效性研究,E-mail:14454336163@qq.com

[通信作者] \*肖美凤,博士,副教授,从事中药及复方有效性、中药超分子与定量网络药理学研究,E-mail:29457543@qq.com;

\*贺福元,博士,教授,从事中药药剂学和超分子化学研究,Tel:0731-88458230,E-mail:pharmsharking@163.com

extracted by steam distillation, and their fingerprints were established by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) with a programmed temperature increase (80 °C for 5 min, 5 °C·min<sup>-1</sup> to 200 °C for 5 min, 2 °C·min<sup>-1</sup> to 230 °C for 10 min), a splitting ratio of 20:1, an electron bombardment ion source (EI) and the detection range of  $m/z$  35-650, and the average MCI and total statistical moment parameters of the fingerprints were calculated. Then the matching frequency method was used to classify, integrate and confirm the chromatographic peaks of the fingerprints of six pungent herbs. **Result:** The average zero order, first-order and second-order MCI values of the volatile components of Pogostemonis Herba, Artemisiae Argyi Folium, Atractylodis Rhizoma, Asari Radix et Rhizoma, Magnoliae Flos and Schizonepetae Herba were 9.02, 5.28 and 5.05, respectively. The average values of peak number, total zero-order moment, total first-order moment and total second-order moment were 60,  $169 \times 10^7$ , 22.49 min and  $36.82 \text{ min}^2$ , respectively. The 20 integrated imprinting templates were obtained by the matching frequency method for the six pungent herbs, among which three were common imprinting templates with the retention times of (25.97±0.21), (26.90±0.20), (31.64±1.24) min, respectively, and the representative components were valencene,  $\beta$ -elemene, caryophyllin, etc. **Conclusion:** MCI combined the matching frequency total statistical moment can divide and integrate the characteristics of imprinting templates of six pungent herbs, and find their common chromatographic imprinting characteristics, which can provide a reference for the determination of effective substances of pungent herbs.

**[Keywords]** supramolecular imprinting template; molecular connectivity index; total statistical moment; fingerprint; pungent herbs; matching frequency method; gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)

《黄帝内经·素问·脏气法时论》最早概括了滋味与功能的关系,即辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸软。虽然药味与功效、作用部位不完全相符,但在一定程度上可反映药物的功效特性。贺鹏等<sup>[1]</sup>从中医药超分子“印迹模板”作用规律的角度阐述了中药五味,即人与中药都是生物超分子体,中药作为天然超分子“印迹模板”聚集体,经口服或注射后必然寻找到与自身“印迹模板”相吻合的人体脏器的超分子主体,发生自识别、自组织、自组装与自复制作用,从而产生特异性药效,宏观上表现出中药五味对五脏选择性的作用而体现出来的功效。因此,从超分子化学角度来看,中药五味是由共有“印迹模板”分子簇与相似“印迹模板”经络脏腑的空间结构相互作用的结果<sup>[1]</sup>;通过对中药体内外各成分簇超分子“印迹模板”特征、自主作用规律及其网络药理学、药效动力学的定性定量研究就能找到中药五味的功效物质基础。

然而,中药成分簇超分子“印迹模板”结构特征的确定有一定难度。本课题组前期在中医药超分子理论和实验研究中发现<sup>[2-5]</sup>,中药成分簇多变,但进入机体后会遵循超分子“印迹模板”自主作用规律,可采用分子连接性指数(MCI)和总量统计矩参数进行表征,如李海英等<sup>[6]</sup>的金银花和山银花“异原等效”的“印迹模板”作用规律研究、肖美凤等<sup>[7]</sup>对11批鱼腥草挥发油成分簇的动态性和稳态性研究

发现,各批样品中成分的种类、含量变化很大,但总量一阶矩、总量二阶矩相对稳定,成分簇遵循“印迹模板”修饰稳定性规律。因此,寻找中药成分簇特征“印迹模板”就成为中药药效物质研究的核心技术问题,为此本课题组建立了中药指纹图谱色谱峰的匹配频数总量统计矩法用于特征“印迹模板”的确定。该方法是根据中药指纹图谱色谱峰相对保留时间( $t_R$ )呈“印迹模板”簇状、匹配频数呈凸凹状分布的特征,先统计分析匹配频数,得到中药成分簇“印迹模板”;再计算各成分簇“印迹模板”之间 $t_R$ 的频数统计值,确定各成分簇归属的“印迹模板”;最后计算出段带总量统计矩参数,确定特征“印迹模板”<sup>[8]</sup>。因此,笔者拟将其应用于中药辛味物质基础的研究。

辛味中药有发散、行气、行血的作用,多用于表证及气血阻滞证;如荆芥、紫苏味辛,解表发散,用于治外感表证;沉香、木香味辛,行气消胀,用于治气滞胀痛。现代研究发现辛味中药的物质基础主要为萜类等挥发性成分;长期以来,国内外学者对辛味中药的药效物质和应用进行了大量探索,取得了一定成绩;但中药及其复方成分复杂,多数辛味中药的药效物质和作用机制仍不明确。在前期研究基础上<sup>[9-12]</sup>,本研究针对辛味中药的特点,选取不同部位入药的广藿香(叶/梗)、苍术(根茎)、艾叶(叶)、荆芥(全草)、辛夷(花蕾)和细辛(根)为模型

药物,利用MCI和匹配频数总量统计矩法,探讨辛味中药成分簇的“印迹模板”特征及变化规律,为其药效物质基础的确定提供基础。

## 1 材料

GCMS-QP2010型气质联用仪(日本岛津公司),CP-114型电子天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司],DZTW型调温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司),EKUP-II-20T型超纯水机(长沙市科临电子科技有限公司)。广藿香(编号G1~G6)、苍术(编号C1~C6)、艾叶(编号A1~A6)、荆芥(编号J1~J6)和细辛(编号X1~X6)各6批,辛夷(编号Y1~Y5)5批分别购自湖南千金大药房连锁有限公司和老百姓大药房有限公司,详细信息见表1,经湖南中医药大学炮制教研室石继连教授鉴定,均符合2020年版《中华人民共和国药典》(一部)的相关要求。水为纯净水,正己烷为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

表1 辛味中药的样品信息

Table 1 Sample information of pungent herbs

药材	批号	产地	药材	批号	产地
艾叶	20112701	湖南	广藿香	200302	广东
	20111813	湖南		200204	广东
	20101910	湖南		20072211	广东
	2042101001	安徽		20022005	广东
	2020120104	安徽		20313030	广东
苍术	20122103	湖南	荆芥	190302	广东
	200302	湖南		201207	湖南
	200701	湖南		200701	湖南
	2011301002	安徽		200202	湖南
	2011201002	安徽		202007	湖南
细辛	201002	湖南	辛夷	190601	湖南
	201006	湖南		201001	湖南
	201102	陕西		20100202	湖南
	200602	陕西		200402	湖北
	200801	陕西		191001	湖北
	A201108	辽宁		20120201	湖南
	A200804	辽宁		200601	湖北
	A200302	辽宁			

## 2 方法

2.1 指纹图谱总量统计矩参数和MCI的计算 气相色谱-质谱法(GC-MS)指纹图谱上的每个峰与相应的特征成分印迹行为对应,1张完整的指纹图谱可看成由n个特征峰响应值的迭加而成;根据总量

统计矩的统计、加合原理可以获得表征“印迹模板”特征的指纹图谱总量零阶矩、总量一阶矩及总量二阶矩等系列总量统计矩参数,具体的计算方法参考文献[9,12]。而MCI是将分子结构转化为数值,定性定量描述分子结构与理化性质、生物活性之间构效关系的拓扑指数,有零阶、一阶及多阶之分,常应用于中药质量控制和药效物质研究,具体的计算方法参考文献[13]。

2.2 辛味中药成分簇特征“印迹模板”划分、整合与寻找 将辛味中药35个样品的指纹图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版),进行校正、匹配和数据导出,得总色谱峰数、各色谱峰的 $t_R$ 、各峰峰面积、对照指纹图谱峰面积、 $t_R$ 相对标准偏差(RSD)、峰面积RSD和匹配数。其中匹配数是“印迹模板”成分群对应一定 $t_R$ 共同出现色谱峰的数目,由“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版)给出。先对纳入的指纹图谱匹配频数进行统计分析,求算平均匹配频数和标准差;设定置信系数 $\alpha=0.05$ ,获得t界值,计算出划分“印迹模板”成分匹配频数的最低界值,排序;取大于该界值的匹配频数的成分峰为共有“印迹模板”数,获得成分簇“印迹模板”总数目。再对两两“印迹模板”间的色谱峰用匹配频数 $t_R$ 统计分析法划分,确定各“印迹模板”成分簇界线色谱峰的 $t_R$ ,并将同一“印迹模板”成分簇的峰面积加合计算得段带色谱峰总面积、一阶矩和二阶矩。具体分析参考文献[8]。

2.3 样品溶液的制备 取广藿香100g,置于3L圆底烧瓶中,加12倍量水浸泡30min,采用水蒸气蒸馏法提取6h,收集挥发油提取器上层油状液体,用正己烷稀释至挥发油体积分数10%,经0.22 $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得广藿香挥发油样品溶液,其他辛味中药的挥发油同法制备,待测。

## 2.4 GC-MS条件

2.4.1 色谱条件 DB-5石英毛细管柱(0.25mm $\times$ 60m,0.25 $\mu\text{m}$ ),程序升温(80 $^{\circ}\text{C}$ 保持5min,以5 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升至200 $^{\circ}\text{C}$ ,保持5min;以2 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升至230 $^{\circ}\text{C}$ ,保持10min),进样量2 $\mu\text{L}$ ,分流比20:1。

2.4.2 质谱条件 电子轰击离子源(EI),电子能量115eV,接口温度280 $^{\circ}\text{C}$ ,离子源温度230 $^{\circ}\text{C}$ ,溶剂延迟时间6min,检测范围m/z 35~650。

2.5 挥发性成分测定 借助GCMSsolutionm工作站,结合美国国家标准与技术研究院(NIST)05数据库和ChemicalBook比对定性分析挥发性成分,通过峰面积归一化法计算各成分的相对质量分数。

## 2.6 方法学考察

**2.6.1 精密度试验** 取细辛适量,按2.3项下方法制备样品溶液,按2.4项下条件连续进样6次,以黄樟素为参比峰,计算共有指纹峰相对 $t_R$ 和相对峰面积的RSD分别为1.9%、4.3%,说明仪器精密度良好。

**2.6.2 稳定性试验** 取细辛挥发油样品溶液适量,分别在制备后1、2、4、6、12 h按2.4项下条件测定,以黄樟素为参比峰,计算共有指纹峰相对 $t_R$ 和相对峰面积的RSD分别为2.4%、4.7%,说明样品溶液在12 h内稳定性良好。

**2.6.3 重复性考察** 取同批细辛5份,按2.3项下方法制备样品溶液,按2.4项下条件测定,计算共有指纹峰相对 $t_R$ 和相对峰面积的RSD分别为2.9%、5.9%,说明该方法重复性良好。

## 3 结果

**3.1 广藿香等辛味中药的GC-MS指纹图谱** 按2.4项下条件测得广藿香等35批样品的挥发油指纹图谱,见图1。根据指纹图谱色谱峰 $t_R$ 和峰面积计算总量统计矩参数<sup>[9]</sup>,使用自编软件phpStudy 8.0计算所含成分的平均零阶、一阶和二阶MCI,见表2,

结果广藿香、苍术、艾叶等6味中药的峰数、总量零阶矩、总量一阶矩、总量二阶矩及零阶、一阶和二阶MCI分别为60个、 $169 \times 10^7$ 、22.49 min、 $36.82 \text{ min}^2$ 、9.02、5.28、5.05。

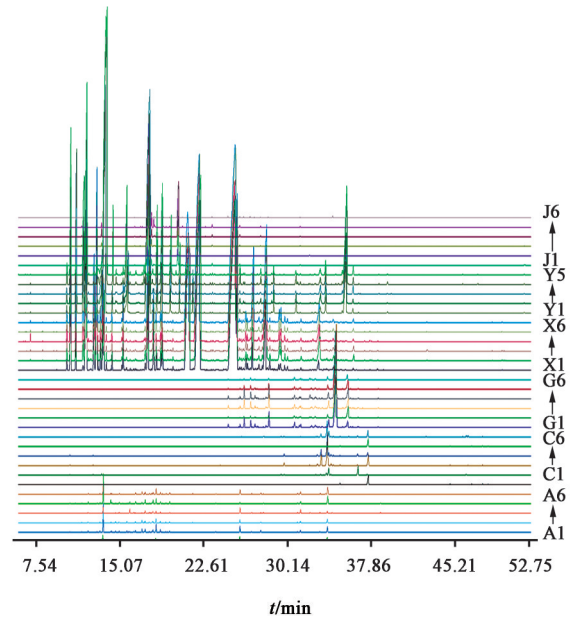


图1 6味中药的GC-MS指纹谱  
Fig. 1 GC-MS fingerprint of six pungent herbs

表2 6味中药的挥发油中平均色谱峰数目、总量统计矩参数及平均MCI ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Number of peaks, total statistical moment parameters and average molecular connectivity indexes of volatile components in six pungent herbs ( $\bar{x} \pm s$ )

编号	<i>n</i>	峰数/个	总量零阶矩( $\times 10^7$ )	总量一阶矩/min	总量二阶矩/ $\text{min}^2$	${}^0\chi$	${}^1\chi$	${}^2\chi$
广藿香	6	30±4	30.70±12.40	33.10±0.87	5.88±1.76	11.43±0.79	6.94±0.33	7.44±0.58
艾叶	6	80±4	7.13±2.55	21.52±1.81	57.63±2.64	8.99±0.64	5.29±0.39	5.35±0.47
苍术	6	57±5	6.51±4.17	35.07±1.83	22.87±8.97	10.40±1.26	6.16±0.72	5.85±1.72
细辛	6	86±6	633.00±21.50	21.13±0.23	33.36±2.34	7.55±0.03	4.06±0.03	3.04±0.02
辛夷	5	73±4	358.00±46.70	16.69±0.42	41.06±8.16	7.89±0.21	4.58±0.13	4.42±0.36
荆芥	6	35±4	7.94±5.11	19.00±0.71	8.39±5.43	7.88±0.14	4.64±0.08	4.20±0.11

注: ${}^0\chi$ 、 ${}^1\chi$ 和 ${}^2\chi$ 分别为零阶、一阶和二阶MCI

## 3.2 辛味中药的挥发性成分信息

**3.2.1 广藿香** 从6批广藿香的挥发油中共检测到83个成分(匹配度>80%),共有成分6个,分别为百秋李醇、杜香醇、 $\alpha$ -布藜烯、石竹素、 $\alpha$ -愈创木烯和脱氢乙酸,其中百秋李醇的相对质量分数最高,共有成分的总相对质量分数最高达84.2%,每一批样品中各共有成分相对质量分数不同。

**3.2.2 苍术** 从6批苍术的挥发油中共归属得到207个成分,共有成分5个,分别为 $\beta$ -桉叶醇、对苯基苯甲醛、 $\alpha$ -律草烯、茅苍术醇和 $\alpha$ -香附酮,其中 $\beta$ -桉叶醇和对苯基苯甲醛的相对质量分数较高,5个共

有成分的总相对质量分数达46.6%~76.6%。

**3.2.3 艾叶** 从6批艾叶挥发油共归属215个成分,其中共有成分16个,相对含量较高的7个成分分别为桉叶油醇、左旋樟脑、右旋龙脑、4-萜烯醇、(-)-异丁香烯、松油和石竹素,以桉叶油醇相对含量最高,7个共有成分总相对质量分数29.4%~57.3%。

**3.2.4 荆芥** 从6批荆芥的挥发油中共归属得到116个成分,共有成分8个,分别为(+)-异薄荷酮、长叶薄荷酮、(-)-柠檬烯、DL-薄荷醇、1-辛烯-3-醇、(-)-异丁香烯、2-环戊基环戊酮和菊油环酮,其中(+)-异薄荷酮和长叶薄荷酮的相对质量分数较高,

每批样品中(+)-异薄荷酮、长叶薄荷酮和(-)-柠檬烯的总相对质量分数达67.2%~87.8%。

**3.2.5 细辛** 从6批细辛的挥发油中共归属得到263个成分,共有成分27个,其中含量较高的5个共有成分为黄樟素、茨烯、罗勒烯、肉豆蔻醚和3,5-二甲氧基甲苯,其中肉豆蔻醚和3,5-二甲氧基甲苯的相对质量分数较高,这5个共有成分的总相对质量分数达45.0%~54.2%;非共有成分中的甲基丁香酚在5批样品中的含量较高,达20.7%以上。

**3.2.6 辛夷** 从5批辛夷挥发油共归属到164个成分,其中共有成分28个,相对质量分数较高的5个成分为茨烯、桉叶油醇、(-)-4-萜品醇、(+)-柠檬烯、芳樟醇,其中桉叶油醇和(+)-柠檬烯的相对质量分数较高,二者总相对质量分数达34.1%~56.4%。

**3.3 辛味中药指纹图谱“印迹模板”的划分、整合与段带总量统计矩参数的计算** 35批辛味中药的

GC-MS指纹图谱按2.2项下方法划分、整合与寻找辛味药成分簇特征“印迹模板”。所有指纹图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版)后得到338个色谱峰及其在35批辛味中药中出现的频次,统计得平均匹配频数8.02次,标准差5.54,故划分“印迹模板”成分匹配数的最低界值为18.87,据此指纹图谱按匹配频数统计法划分、整合出20个“印迹模板”成分簇,其成分簇“印迹模板”的频数 $t_R$ 分别为7.19、10.76、12.89、14.92、16.47、18.39、19.55、21.07、23.06、24.06、24.62、25.97、26.90、27.36、27.79、28.20、28.76、31.64、37.34、48.83 min,整合后新的指纹图谱峰面积及平均 $t_R$ 按段带总量统计矩法计算,其中3个共有成分簇“印迹模板”在35批辛味中药中均出现,其 $t_R$ 分别为(25.97±0.21)、(26.90±0.20)、(31.64±1.24) min。统计结果见表3-表5,各批样品详细数据见增强出版附加材料。

表3 35批辛味药指纹图谱整合后的段带总量零阶矩( $\times 10^5$ )

Table 3 Total zero-order moment of segment bands for 35 batches of pungent herbs after fingerprint integrated ( $\times 10^5$ )

模板编号	频数 $t_R$ /min	艾叶	苍术	广藿香	荆芥	细辛	辛夷	模板频数/次
1	7.19	0.000	0.113	0.000	28.095	10.510	0.026	14
2	10.76	7.157	3.232	0.000	4 069.000	2 198.010	9.339	28
3	12.89	172.570	6.666	0.169	11 155.000	13 156.747	36.578	31
4	14.92	31.452	0.458	0.000	560.233	1 272.232	0.632	24
5	16.47	103.665	0.547	0.000	215.933	1 243.402	16.290	28
6	18.39	123.875	1.463	0.471	2 933.833	7 539.833	1 612.620	31
7	19.55	24.870	0.217	0.000	92.447	479.173	14.548	25
8	21.07	8.721	0.626	0.000	6 927.833	494.000	519.488	28
9	23.06	4.871	1.212	0.646	11 816.667	39.772	18.259	32
10	24.06	9.632	3.005	0.780	11 851.667	53.958	18.781	32
11	24.62	12.671	6.768	21.842	25 655.000	73.552	26.275	32
12	25.97	52.542	3.985	92.716	4 271.593	93.637	19.218	35
13	26.90	5.087	1.077	65.850	1 713.267	18.238	6.047	35
14	27.36	2.428	1.519	48.362	72.023	12.015	1.056	29
15	27.79	16.519	4.489	2.661	103.317	63.305	7.620	31
16	28.20	1.914	0.480	16.303	3 701.833	43.332	0.591	29
17	28.76	2.591	2.705	126.317	164.033	123.885	2.058	32
18	31.64	84.478	224.303	219.267	1 394.000	550.155	10.868	35
19	37.34	71.868	375.100	2 430.000	282.883	1 812.190	7.970	34
20	48.83	1.052	59.447	0.000	0.000	7.859	0.690	18

#### 4 讨论

荆芥、细辛和辛夷属于解表药中发散风寒药,荆芥是唇形科植物,用的是地上部分;细辛是马兜铃科植物,用的是根;辛夷是木兰科植物,用的是花

蕾。苍术和广藿香属于化湿药,苍术是菊科植物,用的是根茎;广藿香是唇形科植物,用的是叶和梗,也能发散风寒解表。艾叶用的是菊科植物艾的叶,能温经止血,兼有温里散寒或温经散寒作用。上述

表4 35批辛味药指纹图谱整合后的段带总量一阶矩

Table 4 Total first-order moment of segment bands for 35 batches of pungent herbs after fingerprint integrated min

模板编号	频数 $t_R$ /min	艾叶	苍术	广藿香	荆芥	细辛	辛夷
1	7.19	7.19	7.05	7.19	7.42	7.01	7.40
2	10.76	11.27	10.70	10.76	10.76	11.02	11.62
3	12.89	13.48	12.92	12.57	12.71	13.22	13.31
4	14.92	14.70	15.04	14.92	15.16	14.85	15.20
5	16.47	16.80	16.37	16.47	16.78	15.98	16.47
6	18.39	18.30	18.77	18.56	18.03	18.15	17.70
7	19.55	19.51	19.56	19.55	19.63	19.63	19.50
8	21.07	21.26	21.34	21.07	21.20	20.77	20.35
9	23.06	23.48	23.08	23.17	22.27	23.20	23.31
10	24.06	23.50	23.65	23.63	23.06	23.31	23.11
11	24.62	24.22	24.34	24.70	24.72	24.22	24.24
12	25.97	25.88	25.90	26.13	25.78	25.97	25.88
13	26.90	26.92	26.90	26.81	26.93	26.98	26.85
14	27.36	29.25	27.34	27.26	27.38	27.40	27.36
15	27.79	30.58	27.90	27.89	27.65	27.72	27.73
16	28.20	31.92	28.21	28.21	28.25	28.14	28.19
17	28.76	33.29	28.71	28.44	28.69	28.85	28.69
18	31.64	35.04	32.67	31.53	31.42	32.47	31.36
19	37.34	36.71	36.12	34.57	35.32	35.56	37.63
20	48.83	40.44	47.53	48.83	48.83	50.92	48.86

表5 35批辛味药指纹图谱整合后的段带总量二阶矩

Table 5 Total second-order moment of segment bands for 35 batches of pungent herbs after fingerprint integrated min<sup>2</sup>

模板编号	频数 $t_R$ /min	艾叶	苍术	广藿香	荆芥	细辛	辛夷
1	7.19	0.000	0.009	0.000	0.285	0.055	0.000
2	10.76	0.194	0.000	0.000	0.047	0.053	0.043
3	12.89	0.128	0.099	0.000	0.327	0.614	0.199
4	14.92	0.110	0.037	0.000	0.163	0.121	0.000
5	16.47	0.301	0.028	0.000	0.475	0.176	0.288
6	18.39	0.090	0.072	0.000	0.235	0.085	0.023
7	19.55	0.042	0.016	0.000	0.046	0.005	0.019
8	21.07	0.301	0.086	0.000	0.003	0.203	0.021
9	23.06	0.093	0.113	0.000	0.003	0.125	0.052
10	24.06	0.261	0.238	0.133	0.005	0.229	0.079
11	24.62	0.086	0.164	0.011	0.362	0.084	0.089
12	25.97	0.007	0.022	0.029	0.006	0.025	0.010
13	26.90	0.003	0.001	0.001	0.047	0.011	0.022
14	27.36	0.002	0.003	0.009	0.003	0.000	0.001
15	27.79	0.010	0.010	0.002	0.000	0.001	0.001
16	28.20	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
17	28.76	0.019	0.014	0.007	0.038	0.002	0.002
18	31.64	1.011	1.451	0.650	2.724	0.987	0.062
19	37.34	5.898	3.796	0.214	2.393	1.113	2.201
20	48.83	0.319	2.379	0.000	0.000	0.723	0.414

6味中药虽属于不同科属不同药用部位,但均具有辛味,其主要成分之一就是挥发油;从超分子化学的角度来看,相似的超分子“印迹模板”成分簇是中药五味的物质基础,表征辛味的超分子“印迹模板”客体成分簇能行能散,从而发挥相应的药效作用。

MCI是基于化学成分簇结构的拓扑性,将结构信息转变成数据的结构特征参数<sup>[4]</sup>。大量实验研究表明MCI与化学、生物学性质存在良好的定量关系。广藿香等6味辛味中药检测到的挥发性成分的种类和含量相差较大,共检测到1 048个成分,只有4个共有成分(巴伦西亚橘烯、 $\beta$ -榄香烯、石竹素和松油醇),其中巴伦西亚橘烯和 $\beta$ -榄香烯高频出现在35批样品的共有“印迹模板”中;另外2个成分石竹素和松油醇以低频数随机出现在6个辛味药的35批样品中。由表2可知,广藿香和苍术中成分簇的平均零阶、一阶及二阶MCI较大,而荆芥、艾叶、细辛和辛夷较小;这与前者具有芳香化湿功效,后者具有发散风寒作用,相同或相似的“印迹模板”具有相同或相似的功效吻合;并与指纹图谱总量统计

矩的一阶矩大小相一致,MCI越大者 $t_R$ 越长,说明MCI能表征成分簇的“印迹模板”特征及其色谱的印迹性。

本文研究结果发现,各批辛味中药挥发油中主要成分为萜类,但每味药材中共有成分相对含量不同;其指纹图谱总色谱峰数目、总量零阶矩和总量二阶矩RSD较大,总量一阶矩、平均MCI的RSD相对较小,遵循前期发现的“三稳”和“三不稳”的药材成分簇的通用规律<sup>[14]</sup>;但6味辛味中药成分簇的变化程度不尽相同,苍术挥发油的RSD较大,因此,中药功效取决于成分簇的“印迹模板”特征,随种随域随法修饰变化,其变化程度可反映中药成分簇受到环境、遗传与加工方法综合影响的程度。匹配频数总量统计矩法是根据中药成分在色谱柱上的印迹性来确定各成分“印迹模板”的归属方法,其段带总量统计矩参数可按总量统计矩法计算,除色谱峰数目得到压缩外,其压缩后新指纹图谱的总量零阶矩、总量一阶矩、总量二阶矩保持不变,也就是该方法将“印迹模板”特征相同成分簇压缩成1个“印迹

模板”成分簇而保留了各成分簇的印迹性,可极大地降低中药研究的复杂性,使得从大量成分中找出辛味物质基础存在可行性。经该方法研究可以获得6味中药共有“印迹模板”的代表性成分巴伦西亚橘烯、 $\beta$ -榄香烯、石竹素,均为倍半萜类,说明辛味物质是基于异戊二烯代谢途径的倍半萜“印迹模板”修饰的产物。本研究基于中医药超分子“印迹模板”“气析”理论<sup>[12]</sup>,从超分子化学角度初步研究了6味辛味中药成分共有“印迹模板”特征,后续可结合谱动力学和谱效学实验阐明辛味成分簇的药效物质基础——“印迹模板”成分簇。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 贺鹏,李海英,樊启猛,等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味[J]. 中草药,2019,50(12):2763-2770.
- [2] 范诗琪,李森,刘金玲,等. 基于分子连接性指数探归肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. 中国中药杂志,2017,42(2):390-395.
- [3] 朱志飞,刘有志,吴月峰,等. 基于超分子“印迹模板”理论分析身痛逐瘀汤基准样品的质量属性[J]. 中国实验方剂学杂志,2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220450.
- [4] 李海英,邓凯文,潘雪,等. 中医药超分子“气析”理论的“智能”属性阐释及其与人工智能联合应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):227-233.
- [5] 陈定芳,吴月峰,李海英,等. 基于外泌体的精准信使靶向性和中医药超分子“气析”理论的中医药现代化实验研究思路与策略探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(7):198-206.
- [6] 李海英,樊启猛,贺钰婷,等. 金银花、山银花动态挥发性成分的质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(22):148-155.
- [7] 肖美凤,张雨恬,杨岩涛,等. 基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(14):150-155.
- [8] 欧阳少琴,陈宇霞,黄晨存,等. 13味归肺经中药UPLC指纹图谱特征及“印迹模板”成分簇划分的研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(10):1669-1676.
- [9] 贺福元,周宏灏,邓凯文,等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法:总量统计矩分析法[J]. 药学报,2008,43(2):195-201.
- [10] ZHANG Y T, XIAO M F, LIAO Q, et al. Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu injection[J]. Phytomedicine,2018,45:18-25.
- [11] 吴月峰,刘金玲,陈定芳,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS联合网络药理学的桑源药材不同入药部位改善胰岛素抵抗的物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):149-158.
- [12] 肖佳妹,杨岩,周晋,等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略[J]. 中草药,2019,50(19):4589-4594.
- [13] LIU W L, ZHANG X L, FAN S Q, et al. A novel concept of Q-markers: Molecular connectivity index [J]. Phytomedicine,2018,45:36-40.
- [14] 张雨恬. 鱼腥草注射剂超分子结构及其致敏性研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2016.

[责任编辑 刘德文]