

· 药效与毒理学研究 ·

枳壳理气质量标志物的有效性验证

钟民勇¹, 度福临², 乔日发¹, 杨林¹, 杨武亮¹, 袁金斌¹ (1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学药学院中药学科科研实践班, 江西 南昌 330006)

摘要: 目的 验证枳壳理气质量标志物(Q-marker)的有效性。方法 采用离体肠肌实验, 应用 BL-420N 信息化生物信号采集与分析系统, 观察记录枳壳醇提物、水提物和 Q-marker 混合溶液对正常小鼠离体小肠平滑肌收缩活动的影响。在体实验将 KM 小鼠 50 只随机分为 5 组, 即空白组、阳性药组、枳壳醇提物组、枳壳水提物组、Q-marker 混合溶液组, 分别按 25 mL·kg⁻¹ 灌胃给药, 连续 7 d, 采用炭末推进法, 测定小肠推进率和胃排空率来评价各组的药效。结果 离体实验中, 枳壳醇提物组、枳壳水提物组和 Q-marker 混合溶液组在累积给药体积为 50 μL 和 150 μL 时, 对正常小鼠离体小肠平滑肌收缩活动均呈现促进作用, 而在累积给药体积 350 μL 时, 则呈现抑制作用。在体实验中, 枳壳醇提物组、枳壳水提物组与 Q-marker 混合溶液组对正常小鼠胃排空和小肠推进均具有显著的促进作用($P < 0.01$), 且枳壳醇提物组、枳壳水提物组与 Q-marker 混合溶液组之间无显著性差异。结论 枳壳 Q-marker 混合溶液与提取物的理气作用无显著性差异, 提示该研究确定的 15 个枳壳理气质量标志物能够整体上代表枳壳的质量属性。

关键词: 枳壳; 理气; 质量标志物; 有效性; 药效学; 在体实验; 离体实验

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783 (2022) 03-0281-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.001

Validation of Q-markers for *Regulating-qi* in *Aurantii Fructus*

ZHONG Minyong¹, TUO Fulin², QIAO Rifa¹, YANG Lin¹, YANG Wuliang¹, YUAN Jinbin¹ (1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 2. Undergraduate of Research Practice Class, School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006 Jiangxi, China)

Abstract: Objective To validate the effectiveness of Q-marker of *regulating-qi* in *Aurantii fructus*. **Methods** The isolated intestinal muscle experiment was used for *in vitro* experiments. BL-420N information biological signal acquisition and analysis system was used to observe and record the effects of alcohol extract, water extract and Q-marker mixed solution of *Aurantii fructus* on the contractile activity of isolated small intestinal smooth muscle of normal mice. For *in vivo* experiments, fifty KM mice were randomly divided into five groups: blank group, positive drug, alcohol extract, water extract and Q-marker mixed solution groups. They were administered by gavage at dosage of 25 mL·kg⁻¹ for 7 days, the small intestinal propulsion rate and gastric emptying rate were measured by carbon powder propulsion method to evaluate the efficacy of each group. **Results** Results of the *in vitro* experiment showed that, when the cumulative administration volumes of alcohol extract, water extract and Q-marker mixed solution groups of *Aurantii fructus* reached 50 μL and 150 μL, the contractile activities of isolated small intestinal smooth muscle of normal mice in these groups were promoted; and the cumulative administration volumes at 350 μL of the drugs showed inhibitory effect. In the *in vivo* experiment, compared with the blank group, the alcohol

收稿日期: 2021-09-17

作者简介: 钟民勇, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药物质基础与质量评价。Email: zmy1157@163.com。通信作者: 袁金斌, 理学博士, 教授, 研究方向: 中药物质基础与质量评价。Email: kings2008@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860698; 81760680)。

extract, water extract and Q-marker mixed solution of Aurantii fructus groups had significant promoting effects on gastric emptying and intestinal propulsion of normal mice ($P < 0.01$), and there was no significant difference between the alcohol extract, water extract and Q-marker mixed solution groups. **Conclusion** There was no significant difference in *regulating-qi* effect between Q-marker mixed solution and extract of Aurantii fructus, which indicated that the 15 *regulating-qi* Q-markers of Aurantii fructus determined by the research group in the early stage can represent the quality attributes of Aurantii fructus as a whole.

Keywords: Aurantii fructus; *regulating-qi*; Q-markers; effectiveness; pharmacodynamics; *in vivo* experiment; *in vitro* experiment

中药质量是影响中医药现代化和国际化进程的瓶颈之一。长期以来,中药质量控制手段、质量评价指标及质量标准与中药有效性的关联性不强^[1]。而中药质量标志物(Q-marker)的提出,有效关联了中药有效性-物质基础-质量标志性成分,有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系^[2]。中药 Q-marker 的研究思路是以有效性为核心,可测性和特有性为条件,遴选确认中药质量标志物,进而考察其传递和溯源的功能属性^[1]。因此,有效性是质量标志物的核心要素,是中药质量控制的根本目的。

枳壳是常用理气中药,为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实^[3]。枳壳主要含有黄酮类、生物碱类、香豆素类以及挥发油等成分^[4-6];理气宽中、行滞消胀是枳壳的主要功效,同时现代药理学研究表明,其具有抗肿瘤、抗炎抑菌、心脑血管调节等作用^[7-10]。枳壳中黄酮类^[11]、挥发油^[12]、生物碱^[13]是促胃肠动力的主要活性物质。许姗姗等^[14]通过大量文献的研究,从化学成分的生源途径、药效相关性、传统药性和传统功效等方面的分析,预测橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷、辛弗林等可作为枳壳的质量标志物。孟宪生等^[15]通过谱-效关联筛选出气滞胃痛颗粒中枳壳发挥促胃肠动力的质量标志物为柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、芸香柚皮苷等。祝婧等^[16]通过 UPLC-Q-TOF-MS、GC-MS、网络药理学以及文献分析初步预测了蜜麸枳壳的 Q-marker。现有枳壳 Q-marker 的研究或基于文献预测^[14],或基于复方中药配伍关系^[15],或基于成分的特有性与网络药理学^[16],但均未涉及有效性的验证。本实验室前期已对枳壳进行了全成分分析(组)^[14]、生物效应表征(效)^[17-18]与药代动力学(动)^[14]等研究,三元关联“组-效-动”,初步框定了 15 个枳壳的理气 Q-marker,包括辛弗林、N-甲基酪胺、伞形花内酯、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、水

合橙皮内酯、枸橼苷、柚皮素、橙皮素、马尔敏、川陈皮素、橘皮素和葡萄内酯。为验证上述 Q-marker 的有效性,本研究从离体小肠平滑肌实验和在体胃排空及小肠推进实验两方面,对枳壳提取物和 Q-marker 成分群进行理气药效作用的比较。

1 材料与方法

1.1 仪器 HV1403 离体组织器官恒温灌流系统、BL-420N 信息化生物信号采集与分析系统、HW-500 超级恒温水浴箱和 TM-WAVE 软件,成都泰盟软件有限公司;1260 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司;AE-240 十万分之一电子天平,北京赛多利斯仪器有限公司。

1.2 试药 枳壳药材采自江西省樟树市吴城乡镇,经江西中医药大学药学院现代中药制剂教育部重点实验室杨武亮教授鉴定,确认为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥未成熟果实。

营养半固体糊配置^[17]:将羧甲基纤维素钠 5 g 溶于 125 mL 水中,然后加入活性炭 1 g、奶粉 6 g、糖 6 g、淀粉 6 g,搅拌均匀,配制成 150 mL 约 150 g 的黑色半固体糊状物,4 ℃保存。用时恢复至室温。

台氏液配置^[19]:将氯化钠 8.0 g、碳酸氢钠 1.0 g、葡萄糖 1.0 g、氯化钾 0.2 g、氯化钙 0.2 g、MgSO₄·7H₂O 0.26 g、NaH₂PO₄·2H₂O 0.065 g 加入到 1 L 超纯水中,即得。现用现配。

辛弗林(批号: DST-110727-020), N-甲基酪胺(批号: DST-013661-185), 伞形花内酯(批号: DST-170526-066), 芸香柚皮苷(批号: DST-180325-098), 柚皮苷(批号: DST-180601-099), 橙皮苷(批号: DST-180619-038), 新橙皮苷(批号: DST-170714-039), 水合橙皮内酯(批号: DST-190408-147), 枸橼苷(批号: PS010580), 柚皮素(批号: DST190328-100), 橙皮素(批号: DST180423-054),

马尔敏(批号: DST14957-381), 川陈皮素(批号: DST170607-037), 橘皮素(批号: DST170712-004), 葡萄内酯(批号: DST190607-098)均购自于成都普思生物科技股份有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$; 甲醇, 分析纯, 西陇科学股份有限公司; 水为超纯水; 羧甲基纤维素钠(CMC-Na), 陕西晨明生物科技有限公司; 多潘立酮, 西安杨森制药有限公司。

1.3 动物 SPF 级 KM 雄性小鼠, 体质量为 (20 ± 2) g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 生产许可证号: SCXK(湘)2019-0004, 饲养于江西中医药大学药学院动物室。本实验所涉及的动物实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准, 符合相关动物伦理规范。

1.4 离体实验

1.4.1 Q-marker 混合溶液的制备 精密称取辛弗林、N-甲基酪胺、伞形花内酯、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、水合橙皮内酯、枸橼苷、柚皮素、橙皮素、马尔敏、川陈皮素、橘皮素和葡萄内酯对照品适量, 分别置于 10 mL 容量瓶中, 加入适量的超纯水(加入少量甲醇助溶)溶解并定容至刻度, 摇匀, 得到各对照品母液; 再吸取各对照品母液配制成辛弗林 $28.85 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、N-甲基酪胺 $3.260 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、伞形花内酯 $13.62 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、芸香柚皮苷 $67.26 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、柚皮苷 $3\ 325 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橙皮苷 $393.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、新橙皮苷 $2\ 807 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、水合橙皮内酯 $69.62 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、枸橼苷 $319.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、柚皮素 $26.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橙皮素 $16.36 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、马尔敏 $31.60 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、川陈皮素 $64.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橘皮素 $21.20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和葡萄内酯 $70.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Q-marker 混合溶液。取少量 Q-marker 混合溶液用于高效液相色谱分析。

1.4.2 枳壳提取物的制备 醇提物: 称取枳壳粗粉(过 2 号筛)18.21 g, 加 10 倍量甲醇, 煮沸后计时, 回流提取 2 h, 过滤; 滤渣加入 10 倍量甲醇, 回流提取 1.5 h, 过滤; 合并两次滤液, 减压回收至无醇味后浓缩成浸膏; 取浸膏适量, 用超纯水制成浓度为 $81.2 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的枳壳醇提物^[17]。

水提物: 称取枳壳粗粉(过 2 号筛)18.21 g, 加 10 倍量超纯水, 煮沸后计时, 回流提取 2 h, 过滤; 滤渣加入 10 倍量超纯水, 回流提取 1.5 h, 过滤; 合并两次滤液, 减压回收至无醇味后浓缩成浸膏; 取浸膏适量, 用超纯水制成浓度为 $81.2 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的枳壳水提物。

称取醇提物和水提物浸膏各 1.0 g, 以无水甲醇溶解并定容至 50 mL, 摇匀, 过 $0.22 \mu\text{m}$ 有机滤膜, 即得供试品溶液, 用于高效液相色谱分析。

1.4.3 离体小肠样本的制作 根据文献方法^[19]进行预实验, 得到了优化的参数和条件。实验前禁食 24 h, 将正常小鼠处死, 打开腹腔, 取出小肠, 置于盛有氧饱和的台式液的培养皿中, 除去肠系膜, 用台氏液将肠内容物冲洗干净, 剪成约 1 cm 长的肠段备用。用钩子将肠段悬挂于张力转换器上, 置于装有 20 mL 台氏液恒温槽中, 温度为 $37.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 通入 $95\% \text{O}_2+5\% \text{CO}_2$, 调节气体通量至产生的气泡约每 min 70 个, 当仪器系统记录的离体小肠平滑肌的收缩变化曲线趋于稳定后, 开始给药。

1.4.4 分组与给药 每次实验时剪取同一只小鼠小肠, 共制备 12 个平滑肌标本, 分为枳壳醇提物组、水提物组和 Q-marker 混合溶液组。待离体小肠平滑肌收缩变化曲线平衡后, 每隔 5 min 采用微量进样针分别吸取适量体积($50 \mu\text{L}$ 、 $100 \mu\text{L}$ 、 $200 \mu\text{L}$ 、 $500 \mu\text{L}$ 、 1mL)的枳壳醇提物、水提物 and Q-marker 混合溶液, 分别注射于装有 20 mL 台氏液恒温槽中, 记录离体小肠的收缩曲线。采用 TM-WAVE 软件测量离体小肠平滑肌收缩振幅, 记录每次给药前、后 1 min 内的平均振幅 A_1 和 A_2 , 采用以下公式计算其振幅(amplitude, A)变化率: $A(\%)=(A_2-A_1)/A_1\times 100\%$ 。

1.5 在体实验

1.5.1 Q-marker 混合溶液的制备 精密称取辛弗林、N-甲基酪胺、伞形花内酯、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、水合橙皮内酯、枸橼苷、柚皮素、橙皮素、马尔敏、川陈皮素、橘皮素和葡萄内酯对照品适量置于研钵中, 加入适量的 $0.5\% \text{CMC-Na}$ 溶液研磨, 配制成辛弗林 $31.17 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、N-甲基酪胺 $3.23 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、伞形花内酯 $13.83 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、芸香柚皮苷 $75.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、柚皮苷 $3\ 412 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橙皮苷 $402.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、新橙皮苷 $2\ 883 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、水合橙皮内酯 $70.60 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、枸橼苷 $320.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、柚皮素 $26.67 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橙皮素 $21.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、川陈皮素 $71.67 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、马尔敏 $29.70 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、橘皮素 $22.83 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和葡萄内酯 $70.17 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Q-marker 混悬溶液。

1.5.2 枳壳提取物的制备 取“1.4.2”项下浸膏适量, 用 $0.5\% \text{CMC-Na}$ 配制成浓度为 $81.2 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的枳壳醇提物和水提物。

1.5.3 分组与给药 雄性 KM 小鼠 50 只, 随机分为 5 组(空白组、多潘立酮组、醇提物组、水提物组、Q-marker 混合溶液组), 每组 10 只。以枳壳临床用药剂量为依据, 按成人处方日剂量计算^[17], 确定醇提物与水提物的灌胃剂量为 $6.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天灌胃 1 次, 连续 7 d, 给药体积为 $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Q-marker 混合溶液组灌服等体积的 Q-marker 混合溶液, 空白组灌服等体积 CMC-Na 混悬液, 阳性药组灌服多潘立酮, 剂量为 $3.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

1.5.4 胃排空率与小肠推进率的测定 实验前禁食不禁水 24 h, 末次给药 1 h 后, 按照每只 0.8 g 灌服黑色半固体糊, 20 min 后处死。取出全胃, 将表面脂肪与血渍去除干净, 滤纸拭干后称质量(m_1); 再剪开全胃, 洗净内容物后拭干, 再称质量(m_2); 取出小肠, 轻轻展开后平铺于白纸上, 记录小肠全长和幽门至半固体糊前沿距离。根据公式计算胃排空率与小肠推进率^[17]。

$$\text{胃排空率} = [1 - (m_1 - m_2) / \text{半固体糊质量}] \times 100\%$$

$$\text{小肠推进率} = \text{幽门至半固体糊前沿距离} / \text{小肠全长} \times 100\%$$

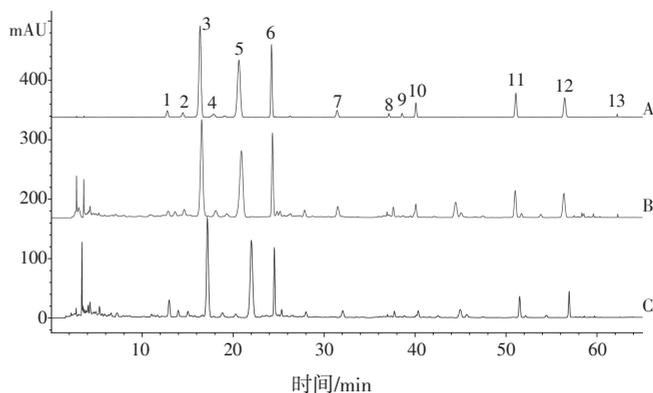
1.6 统计学处理方法 采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 离体实验

2.1.1 枳壳各供试品溶液色谱图 见图 1。枳壳 Q-marker 混合溶液中各成分的含量与比例均与枳壳提取物的相近, 显示了 3 个供试品“组”的一致性。前期研究^[4, 17]表明, 辛弗林和 N-甲基酪胺也是枳壳理气的 Q-marker, 但它们在 C_{18} 色谱柱上的保留很弱,

在当前色谱条件下没有信号, 其浓度由离子对色谱法测定。

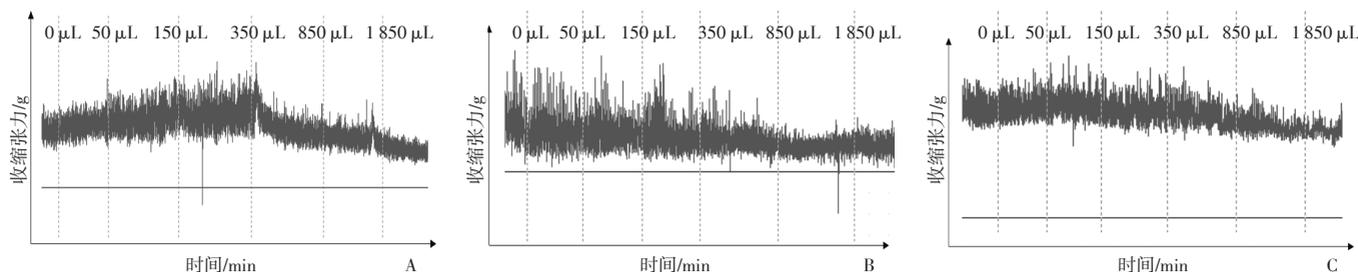


注: A. Q-marker 混合溶液; B. 醇提物; C. 水提物。1. 伞形花内酯; 2. 芸香柚皮苷; 3. 柚皮苷; 4. 橙皮苷; 5. 新橙皮苷; 6. 水合橙皮内酯; 7. 枸橼苷; 8. 柚皮素; 9. 橙皮素; 10. 马尔敏; 11. 川陈皮素; 12. 橘皮素; 13. 葡萄内酯

图 1 枳壳各供试品溶液的 HPLC 色谱图

Figure 1 HPLC chromatograms of tested solutions of Aurantii Fructus

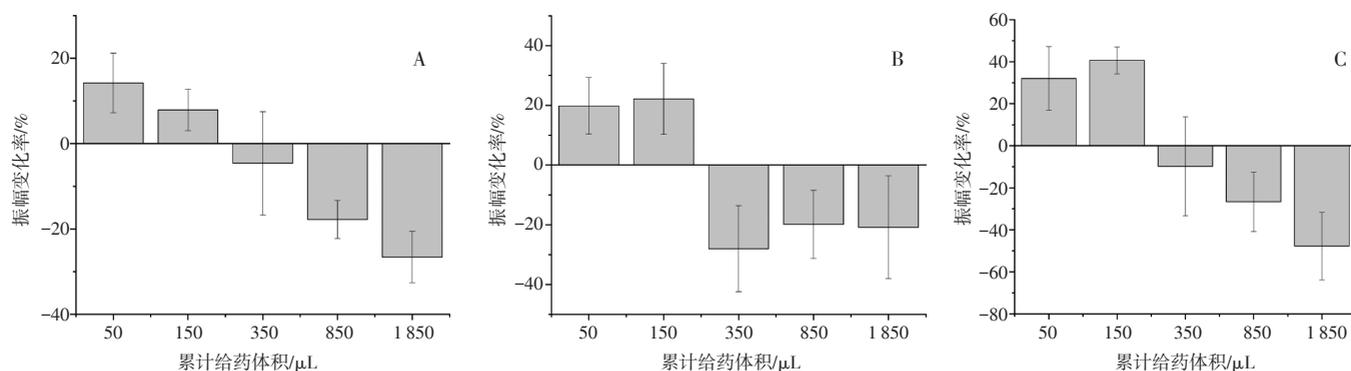
2.1.2 枳壳各供试品溶液对正常小鼠离体小肠平滑肌的影响 结果见图 2、图 3。累计给药体积为 $0 \mu\text{L}$ 之前小肠处于平衡阶段, 收缩频率、振幅较稳定, 波形无明显变化, 作为空白对照。继而加入供试液进行实验。当枳壳醇提物和水提物的累积给药体积为 $50 \mu\text{L}$ 和 $150 \mu\text{L}$ 时, 对离体小肠平滑肌的收缩活动均有促进作用, 表现为振幅变化率和张力的增大。当累积给药体积达到 $350 \mu\text{L}$ 时, 对离体小肠平滑肌的收缩活动呈现抑制作用, 表现为振幅变化率和张力的减小, 并且随着累积给药体积的增加, 抑制作用逐渐增强。当 Q-marker 混合溶液累积给药体积与枳壳醇提物、水提物一致时, 对离体小肠平滑肌的自发性收缩呈现的作用也是一致的, 即低剂量呈促进作用, 高剂量则呈现抑制作用。



A. Q-marker 混合溶液; B. 醇提物; C. 水提物

图 2 枳壳各供试品溶液对正常小鼠离体小肠收缩张力的影响

Figure 2 Effect of Aurantii Fructus test solutions on contractile tension of isolated small intestine of normal mice



A. Q-marker 混合溶液; B. 醇提物; C. 水提物

图 3 枳壳各供试品溶液对正常小鼠离体小肠振幅变化率的影响

Figure 3 Effect of Aurantii Fructus test solutions on amplitude change rate of isolated small intestine of normal mice

2.2 在体实验

2.2.1 各供试品溶液对正常小鼠胃排空和肠推进的影响 结果见表 1。枳壳醇提物、水提物与 Q-marker 混合溶液均对正常小鼠的胃排空和肠推进有促进作用。与空白组比较, 枳壳 Q-marker 混合溶液组、醇提物组和水提物组、多潘立酮组均能显著增加正常小鼠的胃排空率和肠推进率($P < 0.01$), 而各给药组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。表明枳壳 Q-Marker 能代表枳壳的质量属性与药效活性。

表 1 各供试品溶液对正常小鼠肠推进率和胃排空率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 The effects of each test solution on the intestinal propulsion rate and gastric emptying rate of normal mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃排空率/%	肠推进率/%
空白组	-	19.81 ± 5.15	49.22 ± 6.45
多潘立酮组	3.9×10 ⁻³	41.32 ± 3.35**	65.72 ± 5.19**
Q-marker 混合溶液组	-	39.34 ± 2.89**	66.58 ± 8.54**
醇提物组	6.07	40.79 ± 3.69**	65.18 ± 6.82**
水提物组	6.07	38.49 ± 2.99**	64.16 ± 4.64**

注: 与空白组比较, ** $P < 0.01$

3 讨论

枳壳, 性微寒, 味苦、辛、酸, 归脾、胃、大肠经, 临床多用于治疗胸胁气滞、胀满疼痛、食积不化、胃下垂等疾病^[3]。中医理论认为, 气的升降出入运行全身, 是人体生命活动的基本形式, 人体的脏腑和经络是气升降出入的场所, 因此如果气的运行被影响, 导致气滞和气逆, 都是机体某一脏腑或经络出现失衡的结果^[21]。而从现代医学的角度来看, 气滞与气逆的临床表现与胃肠道疾病的临床症状相

似, 因此理气药主要作用于消化系统。药理学研究^[22]表明, 枳壳对胃肠平滑肌具双向调节作用, 既有兴奋胃肠使其蠕动增强, 又有降低胃肠平滑肌张力和解痉的作用。

本试验通过离体和在体实验相结合研究枳壳醇提物、水提物和枳壳理气 Q-marker 混合溶液对胃肠道的的作用, 进而验证枳壳理气 Q-marker 的有效性。离体实验结果表明, 枳壳醇提物、水提物和枳壳理气 Q-marker 混合溶液的累积给药体积为 50 μL 和 150 μL 时, 小肠平滑肌的振幅变化率均增大, 即对正常小鼠的离体小肠平滑肌的收缩活动均表现为促进作用; 随着累积给药体积增加, 正常小鼠离体小肠的振幅变化率变小, 即对离体小肠平滑肌表现为抑制作用, 三者对正常小鼠离体小肠平滑肌的作用基本一致。在体实验结果表明, 枳壳 Q-marker 混合溶液、醇提物和水提物均能显著增加正常小鼠的胃排空率和肠推进率, 三者对正常小鼠的肠推进率和胃排空率的影响基本一致。离体和在体实验的结果均提示枳壳理气 Q-marker 能够在整体上代表枳壳理气的功效, 二者相互补充相互验证。

张铁军等^[23]指出“性-效-物”的表征与关联是阐释中药的药效物质基础、作用原理以及配伍规律、指导临床实践的重要依据和研究路径, 即中药有效性的表达应该体现在“药性”“药效”和“体内过程”3 个方面。本实验基于枳壳的性味(药性), 结合本课题组前期血清药物化学与药代动力学分析(体内过程)^[4], 采用在体和离体的药效试验方法, 比较了枳壳 Q-marker 与提取物的理气活性, 验证了理气 Q-marker 的有效性, 即其与枳壳提取物的理气功效的一致性, 表明该 15 个 Q-marker 能够整体上代表枳壳的质量属性。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 中国医药科技出版社, 2020: 257.
- [4] 魏飞亭. 枳壳的成分分析与多组分药动学研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [5] 龚斌, 李琴, 胡小红, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展[J]. 南方林业科学, 2019, 47(3): 40-45.
- [6] 徐云, 徐建, 白冰, 等. 枳壳主要化学成分研究进展[J]. 食品与药品, 2018, 20(3): 244-247.
- [7] 罗曦, 李天娇, 包永睿, 等. 基于HT-29细胞的枳壳治疗结肠肿瘤药效物质组分提取工艺研究[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 455-459.
- [8] 李陈雪, 杨玉赫, 冷德生, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 158-161.
- [9] 王思为, 蓝天, 郑芳, 等. 衢枳壳提取物对CCl₄诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症及NF- κ B/NLRP3炎性体通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1474-1479.
- [10] 赵晶珊, 侯雅竹, 王贤良, 等. 中药枳壳治疗心血管疾病的药理学作用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8): 1162-1165.
- [11] HE Y, LI Z, WANG W, et al. Chemical profiles and simultaneous quantification of Fructus aurantii by use of HPLC-Q-TOF-MS combined with GC-MS and HPLC methods[J]. Molecules, 2018, 23(9): 2189.
- [12] 郑莹, 王帅, 孟宪生, 等. 中药枳壳挥发油成分气相色谱-质谱联用分析和促进胃肠动力药效研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 516-518.
- [13] 官福兰. 陈皮、枳壳对胃肠运动作用规律和分子机理的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [14] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [15] 孟宪生, 包永睿, 王帅, 等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 222-227.
- [16] 祝婧, 黄艺, 袁恩, 等. “宽中除胀”功效关联的樟帮蜜麸枳壳饮片质量标志物(Q-marker)成分库预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4713-4728.
- [17] QIAO R F, ZHOU L F, ZHONG M Y, et al. Spectrum-effect relationship between UHPLC-Q-TOF/MS fingerprint and promoting gastrointestinal motility activity of Fructus aurantii based on multivariate statistical analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114366.
- [18] 乔日发, 钟民勇, 张敏, 等. 枳壳不同提取部位对正常小鼠与胃肠动力障碍大鼠的燥性比较及谱燥关系研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5291-5303.
- [19] 乔日发. 枳壳质量标志物的研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [20] 魏飞亭, 程昊, 乔日发, 等. UPLC-Q-TOF/MS鉴定大鼠灌服枳壳提取物后的入血成分及其代谢产物[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 161-172.
- [21] 王爱云, 张婷婷, 韦忠红, 等. 气学理论的现代内涵研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1955-1957.
- [22] 马亚兵. 枳壳的胃肠作用及炮制前后的变化[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(6): 28-29.
- [23] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196, 186.

(编辑: 梁进权)