

基于代谢组学探究反左金丸对“胃寒证”代谢模式的影响

陈文文^{1,2}, 张磊阳^{1,3}, 贺敏^{1*}, 蒋健^{1*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海市第六人民医院金山分院, 上海 201599; 3. 上海市浦东新区光明中医医院, 上海 201399)

摘要: **目的** 采用代谢组学方法研究反左金丸对慢性胃炎“胃寒证”患者体内代谢模式的影响。**方法** 21例患者采用视觉模拟法评价治疗前后的症状分数, 收集治疗前后21例健康人的空腹血清, 运用UPLC-LTQ/Orbitrap MS技术进行检测, 通过多元统计分析方法进行组学研究。**结果** 与治疗前比较, 治疗后患者的各症状分数明显改善; 慢性胃炎“胃寒证”患者与健康人的血清代谢轮廓明显分离; 患者经反左金丸治疗前后的血清代谢轮廓明显分离, 且治疗后的代谢轮廓明显趋向健康人; 患者与健康人之间筛选出9个差异代谢物, 治疗前后筛选出6个差异代谢物; 与健康人比较, 患者治疗前与能量代谢相关的3-羟基十二烷酸相对含量升高、十八烯酸相对含量降低, 与物质代谢相关的3-丙基丙烯醛相对含量升高、丁酮相对含量降低, 与神经兴奋性相关的(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸相对含量降低; 与治疗前比较, 治疗后患者3-羟基十二烷酸和3-丙基丙烯醛的相对含量降低, 十八烯酸、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、丁酮的相对含量升高。**结论** 慢性胃炎“胃寒证”患者与健康人的代谢模式存在差异, “胃寒证”患者较健康人体内的物质和能量代谢减慢、神经兴奋性降低, 反左金丸能够改善“胃寒证”患者的症状, 并对其代谢模式回归正常具有一定调节作用, 其作用环节可能与物质、能量代谢和神经兴奋传导有关。

关键词: 反左金丸; 慢性胃炎; 胃寒证; 方证相应; 代谢组学; 代谢模式

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)05-1720-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.051

中医的“证”概括了“病”所处某个阶段的病因、病位、病性和病势的特征^[1-2], “证”的治疗针对的是疾病当前的状态, 单一的生理、生化指标不能反映人体的整体状态, 也不能全面反映药物干预对“证”的影响。因此中医“证”的研究应与定量、定性的现代检测手段相结合^[3], 进行多指标的整体、动态研究。代谢组是反映机体状况的分子集合^[4], 与“证”均具有整体性和动态性的特征^[5], 代谢组学是对代谢组内低分子代谢物进行定性、定量分析的一门学科^[6], 这使得运用代谢组学研究“证”本质成为可能^[7]。

方剂的功效与其所作用的“证”之间具有一定的适配性, 即“方证相应”^[8]。“证”的研究需要在具体的某一病种下进行, 这样有利于排除疾病因素造成的差异。疾病的状态和药物均影响着机体的代谢模式^[9], 因此选择病情较为简单的疾病结合药味少且作用较单一的经方来探讨“证”较为合适。慢性胃炎是临床常见疾病, “胃寒证”是其多见证型^[10]; 反左金丸见于《施今墨药对》^[11], 由黄连与吴茱萸1:6组合而成, 具有温中、散寒、行气功效^[12], 适于慢性胃炎“胃寒证”的治疗。基于此, 本研究采用代

谢组学方法探究反左金丸对慢性胃炎“胃寒证”患者体内代谢模式的影响, 以期丰富中医证治理论的科学内涵。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年9月至2017年1月就诊于上海中医药大学附属曙光医院的21例接受反左金丸治疗的慢性胃炎“胃寒证”患者为观察组, 其中女性15例、男性6例, 平均年龄(34.64±12.21)岁。另外, 21例正常体检者为健康人组, 包括女性12例、男性9例, 平均年龄(37.24±13.25)岁。2组在性别、年龄方面具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(伦理号2015-411-39-01)。

1.2 研究对象选择

1.2.1 观察组

1.2.1.1 诊断标准 西医参照2012年版《中国慢性胃炎共识意见》相关标准诊断为慢性胃炎, 而中医均参照《方剂学》《中医诊断学》相关“胃寒证”诊断标准, ①胃部或胀或痛或不适, 暖气, 吞酸, 嘈杂; ②胃脘部寒冷感, 怕冷, 遇寒冷或进食生冷后症状发生或加重; ③舌淡苔白润, 脉沉弦或沉紧。

收稿日期: 2023-01-28

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-2007)

作者简介: 陈文文(1987—), 女, 博士, 主治医师, 从事中医消化系统疾病的临床与实验研究。E-mail: awen19880114@163.com

* **通信作者:** 贺敏(1977—), 博士, 研究员, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医临床基础研究。E-mail: heminmiao@163.com

蒋健(1956—2023), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医内科临床以及疗效评价研究。E-mail: jiangjiansg@126.com

1.2.1.2 纳入标准 ①符合“1.2.1.1”项下诊断标准；②年龄18~65岁；③患者了解本研究，签署知情同意书。

1.2.1.3 排除标准 ①慢性胃炎合并高级别上皮内瘤变；②消化性溃疡、可疑胃癌或胃癌；③合并其他系统疾病；④存在有临床意义的异常实验室或心电图检查结果；⑤近1个月内使用过药物；妊娠期或哺乳期妇女。

1.2.2 健康人组

1.2.2.1 纳入标准 ①年龄18~65岁；②体质量指数19~26；③身体健康状况良好（无显著的临床症状、体格检查正常、未见有临床意义的异常实验室及心电图、胸片、B超检查结果）；④患者了解本研究，签署知情同意书。

1.2.2.2 排除标准 ①有神经/精神、呼吸系统、心血管系统、消化道系统、血液及淋巴系统、内分泌系统、骨骼肌肉系统疾病，肝肾功能不全，或其他任何可能影响研究结果的疾病及生理情况者；②试验前1个月接受过大手术、参加过药物临床试验或接种过疫苗者；③试验前1个月内服用过药物者；④妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗手段 观察组采用反左金丸颗粒由江阴天江药业提供的制吴茱萸免煎颗粒（批号1405061）和黄连免煎颗粒（批号1408109）按6:1比例混合，每剂含生药量为黄连1g、吴茱萸6g，每天1剂，分早晚2次餐后服用，连续治疗14d。健康人组不进行任何干预。

1.4 指标检测

1.4.1 疗效指标 采用视觉模拟法记录症状分数，即用长10cm的线段表示患者症状的严重程度，线段两端分别标有数字“0”和“10”代表分数，“0”代表无此症状，“10”代表症状最严重，患者使用日记卡对治疗前、服药第7天、服药第14天的证候分数进行记录。通过治疗前后的证候分数改善情况评价疗效。

1.4.2 样本采集与处理 分别采集纳入研究的“胃寒证”患者治疗前、试验第8天和试验第15天以及健康人的空腹晨血3mL，静置30min，在4℃下3000r/min离心10min，取上清，于-80℃冰箱冷冻保存。检测前在4℃下复融，取血清100μL，加入200μL甲醇，振荡60s，4℃下12000r/min离心10min，取上清液，0.22μm微孔滤膜过

滤，即得。

1.4.3 样本检测 采用UPLC-LTQ/Orbitrap MS法进行分析，色谱条件为ACQUITYUPLC® HSS T3色谱柱(2.1mm×150mm, 1.8μm)；流动相水(含0.1%甲酸, A)-乙腈(含0.1%甲酸, B)，梯度洗脱(0~1min, 98%A; 1~11min, 98%~50%A; 11~17min, 50%~2%A; 17~18min, 2%A; 18~18.5min, 2%~98%A; 18.5~21min, 98%A)；体积流量0.25mL/min；柱温40℃；进样量3μL。质谱条件为电喷雾离子源(ESI)，正、负离子模式；喷雾电压4.80、-4.50kV；毛细管温度350℃；管透镜电压-110V；毛细管电压-35V；喷雾电压3kV；鞘气体积流量40arb；辅助气体积流量15arb；毛细管温度325℃；毛细管电压35、-15V；管透镜电压50、-50V；扫描范围m/z 50~1000，分辨率60000；CID进行二级裂解；碰撞电压30eV。同时采用动态排除(重复计数2)，去除无必要的MS/MS信息，动态排除时间15s。

1.5 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理，数据以($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用t检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。采用SIMCA-P(v13.0)软件对标准化处理后的代谢组学数据进行多元统计分析(PLS-DA、OPLS-DA)，通过变量权重VIP(即OPLS-DA第一主成分变量重要性值投影)≥1并结合单维统计分析Mann-whitney-Wilcoxon Test P≤0.05筛选差异代谢物，并对差异代谢物进行鉴定及通路分析。差异代谢物的鉴定通过精确分子量确认后，根据MS/MS碎片信息对照HMDB、Metlin、massbank、LipidMaps、mzcloud数据库及标准品数据库确认获得代谢物。采用KEGG、HMDB数据库和metPA网络软件进行差异代谢物的通路分析。

2 结果

2.1 疗效评价 治疗后，观察组症状分数降低(P<0.05, P<0.01)，服用14d后症状分数降低更明显(P<0.01)，且服药14d后胃胀、恶心、胃部寒冷感、怕冷、遇寒冷或进食生冷后症状发生或加重和便秘症状的分数改善优于服药7d(P<0.05, P<0.01)，提示反左金丸能改善慢性胃炎“胃寒证”的症状，见表1。

表1 观察组症状分数比较(分, $\bar{x} \pm s$, n=21)

证候	治疗前	服药7d	服药14d
胃胀	5.57±2.69	3.03±2.30**	1.79±2.53**△
胃痛	3.81±2.11	2.35±1.77*	1.43±1.94**
胃嘈杂	4.84±1.71	1.51±1.92**	1.14±1.60**
嗝气	5.87±2.66	2.95±2.59**	1.66±2.58**
反酸	4.43±2.64	2.28±2.69	1.15±1.52**
恶心	3.18±2.13	1.43±1.48*	1.08±1.61**△
胃部寒冷感	6.19±2.74	3.72±2.22**	1.57±1.91**△△
怕冷	5.93±3.10	3.40±2.55**	1.29±1.66**△△
遇寒冷或进食生冷后症状发生或加重	7.42±2.21	3.74±2.34**	1.98±2.08**△△
便秘	5.69±2.47	2.67±2.34**	1.48±2.35**△

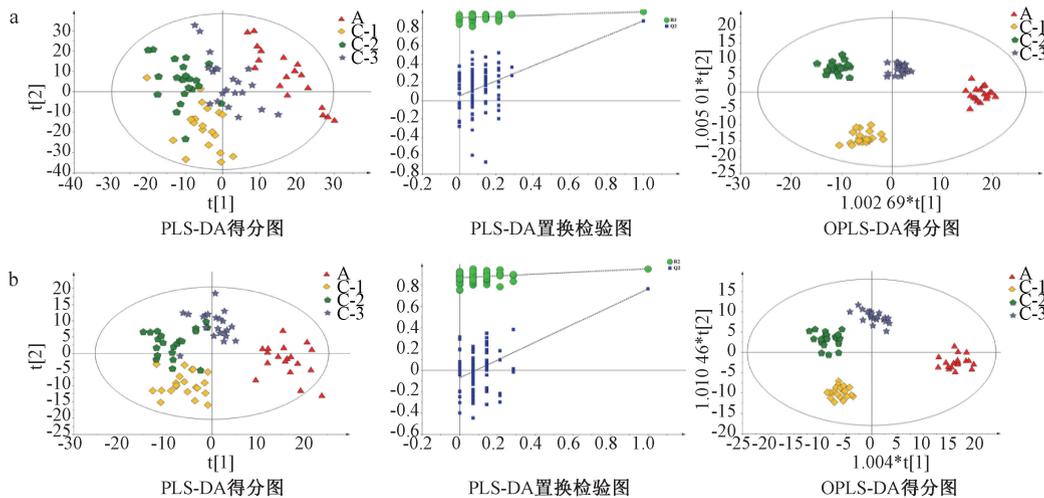
注：与治疗前比较，*P<0.05, **P<0.01；与服药7d比较，△P<0.05, △△P<0.01。

2.2 代谢轮廓分析 如图1所示，PLS-DA模型中慢性胃炎“胃寒证”患者治疗前、服药7d、服药14d及健康人

的血清代谢轮廓有明显分离趋势，正离子模式下，模型交叉验证得到2个主成分，R²X为0.437，R²Y为0.980，Q²

为0.885；负离子模式下，模型交叉验证得到7个主成分， R^2X 为0.334， R^2Y 为0.944， Q^2 为0.747，提示模型均良好，置换检验图显示模型有效。OPLS-DA模型中各组血清代谢轮廓明显分离，“胃寒证”患者服药后血清代谢轮廓有

逐渐趋向健康人组的趋势，服药14 d尤为明显，正离子模式下， R^2X 为0.420， R^2Y 为0.967， Q^2 为0.819，负离子模式下， R^2X 为0.33， R^2Y 为0.941， Q^2 为0.706，提示模型均良好。



注：a 为正离子模式下的分析，b 为负离子模式下的分析。A 为健康人组，C-1~C-3 分别为观察组给药前、服药 7 d、服药 14 d。

图 1 各组 PLS-DA 得分图和 OPLS-DA 得分图

2.3 差异代谢物的筛选、鉴定及代谢通路分析 慢性胃炎“胃寒证”患者与健康人比较，共筛选出 9 个差异代谢物，分别为胆碱、十八烯酸、溶血磷脂酰胆碱（16:0）、3-羟基十二烷酸、苯丙氨酸、丁酮、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、肌酸酐、3-丙基丙烯醛，各物质相对含量见图 2。其中前 8 个代谢物 AUC 值 ≥ 0.7 ，胆碱、十八烯酸、溶血磷脂

酰胆碱（16:0）、苯丙氨酸、丁酮、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、肌酸酐的相对含量降低，3-羟基十二烷酸、3-丙基丙烯醛的相对含量升高，涉及甘油磷脂代谢、脂肪酸代谢、苯丙氨酸代谢、D-谷氨酰胺和谷氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、蛋氨酸代谢、外源性物质代谢过程，见表 2。

表 2 慢性胃炎“胃寒证”患者组与健康人组血清差异代谢物鉴定信息

名称	质荷比 m/z	分子式	VIP	P 值	AUC 值	涉及通路	趋势
胆碱	104.106	$C_5H_{13}NO$	2.516	0	0.974	甘油磷脂代谢	降低
十八烯酸	283.261	$C_{18}H_{34}O_2$	2.115	0	0.930	脂肪酸代谢	降低
溶血磷脂酰胆碱(16:0)	496.337	$C_{24}H_{50}NO_7P$	2.213	0	0.896	甘油磷脂代谢	降低
3-羟基十二烷酸	217.178	$C_{12}H_{24}O_3$	1.446	0.003	0.780	脂肪酸代谢	升高
苯丙氨酸	166.085	$C_9H_{11}NO_2$	1.398	0.012	0.739	苯丙氨酸代谢	降低
丁酮	73.064	C_4H_8O	1.396	0.012	0.739	外源性物质代谢	降低
(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸	130.049	$C_5H_7NO_3$	1.150	0.027	0.712	D-谷氨酰胺和谷氨酸代谢	降低
肌酸酐	114.065	$C_4H_7N_3O$	1.211	0.031	0.709	精氨酸和脯氨酸代谢	降低
3-丙基丙烯醛	99.080	$C_6H_{10}O$	1.551	0.047	0.684	蛋氨酸代谢	升高

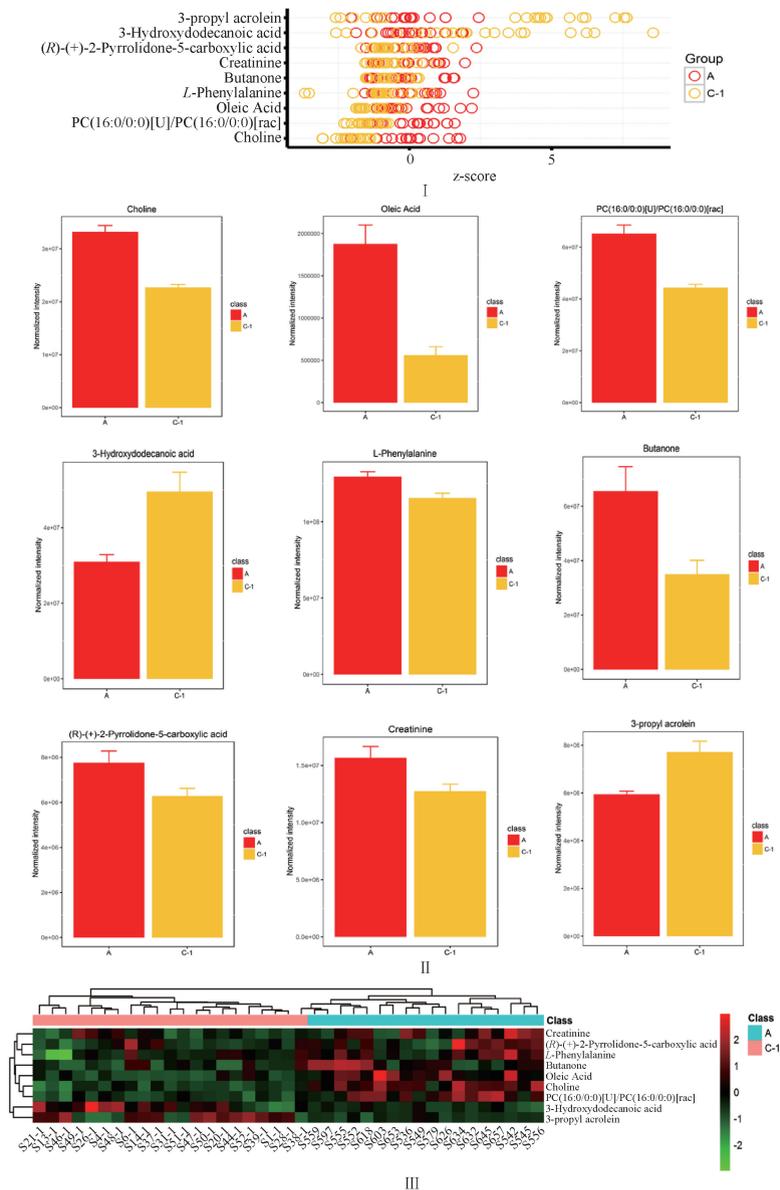
注：升高和降低代慢性胃炎“胃寒证”患者表与健康人比较差异代谢物相对含量的变化。

慢性胃炎胃寒证患者治疗前后比较，共筛选出 6 个差异代谢物，分别为十八烯酸、3-丙基丙烯醛、3-羟基十二烷酸、咪唑乙酸、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、丁酮，各物质相对含量见图 3。其中前 3 种代谢物 AUC 值 ≥ 0.7 ，3-羟基十二烷酸、3-丙基丙烯醛、咪唑乙酸的相对含量降低，十八烯酸、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、丁酮的相对含量升高，涉及脂肪酸代谢、D-谷氨酰胺和谷氨酸代谢、组胺代谢和蛋氨酸代谢及外源性物质代谢途径，见表 3。并对其中苯丙氨酸、十八烯酸、肌酸酐、丁酮、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸、3-丙基丙烯醛、咪唑乙酸进行对照品比对。

3 讨论

与健康人相比，慢性胃炎“胃寒证”患者（治疗前）血清中 3-羟基十二烷酸和 3-丙基丙烯醛相对含量升高，十八烯酸、(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸和丁酮相对含量降低；经反左金丸对证治疗后前者相对含量降低，后者相对含量升高。结合疗效研究结果推测这 5 种成分与慢性胃炎“胃寒证”病证相关，反左金丸的干预影响了其相关代谢过程。

脂肪酸代谢是能量供应的来源之一^[13]，3-羟基十二烷酸和十八烯酸均参与此过程。3-羟基十二烷酸相对含量的升高提示“胃寒证”患者体内脂肪酸代谢减慢、能量生成



注：A 为健康人组，C-1 为观察组治疗前。

图 2 慢性胃炎“胃寒证”患者（治疗前）与健康人血清差异代谢物相对含量图

表 3 慢性胃炎“胃寒证”患者治疗前后血清差异代谢物鉴定信息

名称	质荷比 m/z	分子式	VIP	P 值	AUC 值	涉及通路	趋势
十八烯酸	283.261	$C_{18}H_{34}O_2$	1.653	0.002	0.795	脂肪酸代谢	升高
3-丙基丙烯醛	99.080	$C_6H_{10}O$	1.551	0.047	0.739	蛋氨酸代谢	降低
3-羟基十二烷酸	217.178	$C_{12}H_{24}O_3$	1.433	0.021	0.710	脂肪酸代谢	降低
咪唑乙酸	125.036	$C_5H_6N_2O_2$	1.390	0.031	0.698	组胺代谢	降低
(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸	130.049	$C_5H_7NO_3$	1.060	0.037	0.683	D-谷氨酰胺和谷氨酸代谢	升高
丁酮	73.064	C_4H_8O	1.396	0.012	0.680	外源性物质代谢	升高

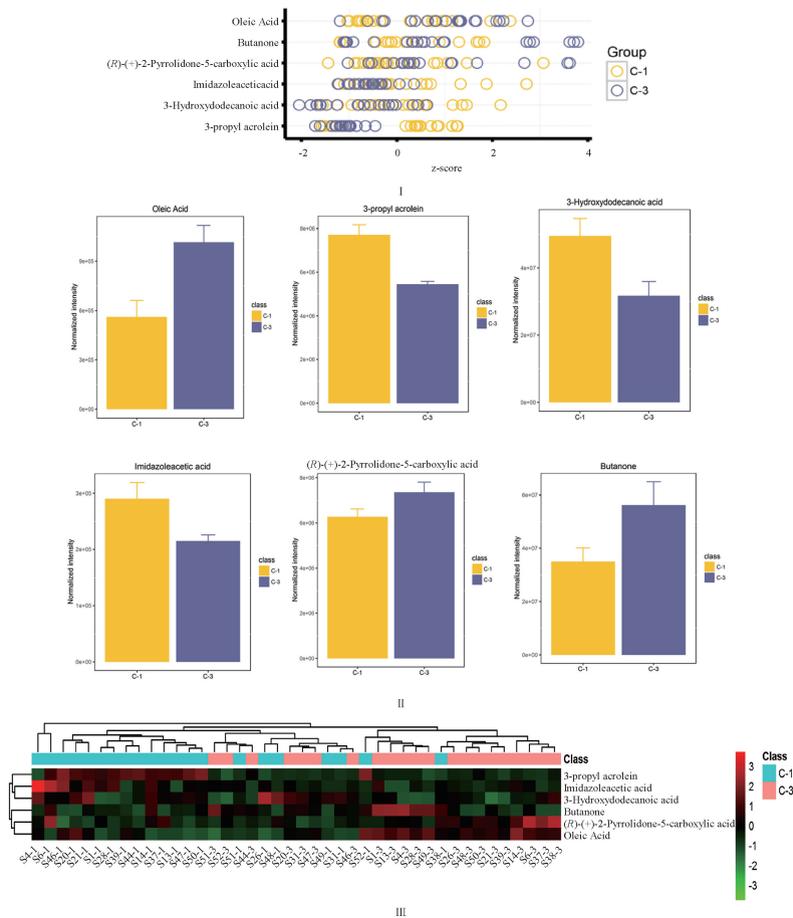
注：升高和降低代表慢性胃炎“胃寒证”患者服药 14 d 与治疗前比较差异代谢物相对含量的变化。

减少，这可能与“寒”的症状（如胃部寒冷感、怕冷等）相关。服用反左金丸后其相对含量降低，提示反左金丸的干预使脂肪酸代谢增强、能量生成增加。十八烯酸含量变化的不一致可能与其本身的胃黏膜保护作用相关^[14]。

吡咯烷酮羧酸释放 γ -氨基丁酸^[15]，(R)-(+)-2-吡咯烷酮-5-羧酸相对含量的降低提示“胃寒证”患者抑制性

神经递质 γ -氨基丁酸释放增加^[16]，神经系统兴奋性降低。反左金丸干预后其相对含量升高， γ -氨基丁酸释放减少，神经系统兴奋性提高。由此推测反左金丸的治疗作用涉及中枢神经系统的调节过程。

3-丙基丙烯醛相对含量的升高提示“胃寒证”患者体内蛋氨酸合成减慢，物质合成的减慢伴随能量储存的减少。



注：C-1 为观察组治疗前，C-3 为观察组给药 14 d。

图 3 慢性胃炎“胃寒证”患者治疗前后血清差异代谢物相对含量图

左金丸干预后其相对含量降低提示左金丸的干预使蛋氨酸合成过程加快、能量储存增加。丁酮属外源性物质，可诱导细胞色素 P450 酶活性，从而加快物质代谢^[17-18]。慢性胃炎“胃寒证”患者较健康人丁酮相对含量降低，服用左金丸后丁酮相对含量升高，提示“胃寒证”患者体内物质代谢减慢、能量储存减少，反左金丸可能通过诱导 CYP450 酶活性使物质代谢加快、能量储存增加，这一推论尚待进一步研究。

以上 5 种成分的含量变化涉及内源性与外源性物质代谢过程，并涉及能量代谢及神经兴奋性传导过程。反左金丸干预后这些物质的相对含量变化有趋向健康人的趋势，从代谢组学角度诠释了反左金丸对慢性胃炎“胃寒证”的治疗作用，丰富了中医证治的科学内涵。此外，胆碱、溶血磷脂酰胆碱（16:0）、苯丙氨酸和肌酸酐与胃黏膜上皮细胞的自我修复、疾病应激状态的调节相关^[19-20]，此 4 种物质在治疗前后相对含量未见明显变化提示与反左金丸的作用途径无关。

综上所述，慢性胃炎“胃寒证”患者与健康人代谢模式存在差异，“胃寒证”患者较健康人体内物质和能量代谢减慢、神经兴奋性降低；反左金丸能够改善慢性胃炎“胃寒证”患者的症状，并对其代谢模式回归正常有一定调节作用，其作用环

节可能与物质、能量代谢和神经兴奋传导有关。

参考文献：

[1] 季绍良. 中医诊断学[M]. 北京: 北京人民出版社, 2002: 36-38.

[2] 朱敬, 朱翰学. 论中医“证”及“辨证论治”[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 21-24.

[3] 郑海生, 蒋健, 贾伟. 浅论代谢组学在中医证本质研究中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 693-694.

[4] 许国旺. 代谢组学: 方法与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 1.

[5] 曹厚华, 俞仲毅. 代谢组学与中医证候的相关性研究进展及液质联用方法的客观评价[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(6): 83-90.

[6] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(2): 153-161.

[7] 孙立业, 颜贤忠. 代谢组学技术在疾病研究中的应用进展[J]. 医学综述, 2012, 18(7): 961-963.

[8] 李晓娟, 陈家旭, 刘玥芸. 探讨证本质研究在完善中医辨证论治体系中的意义[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2353-2357.

[9] 徐杨, 何芷绮, 刘晓凤, 等. 代谢组学在中药复方制剂

- 领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1354-1364.
- [10] 冯莉, 乔延平. 中药热敷联合情志干预对脾虚胃寒证慢性胃炎患者心理状态及护理满意度的影响[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(9): 1331-1333; 1337.
- [11] 孔维军, 赵艳玲, 山丽梅, 等. 左金丸及类方药性差异的生物热动力学研究[J]. 中成药, 2008, 30(12): 1762-1767.
- [12] 李冀. 方剂学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 104.
- [13] 李美艳, 赵庆豪, 刘丽清, 等. 脂肪酸代谢预处理及其检测方法的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 848-849; 863.
- [14] 郭燕世, 杨素娟, 王志均. 花生油及油酸对消炎痛引起的大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 生理学报, 1985, 37(3): 229-234.
- [15] Pellegrini-Giampietro D E, Moroni F, Pistelli A, et al. Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. preclinical and clinical studies[J]. *Recenti Prog Med*, 1989, 80(3): 160-164.
- [16] 张辉, 徐满英. γ -氨基丁酸作用的研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(3): 267-269.
- [17] Brondeau M T, Ban M, Bonnet P, et al. Acetone compared to other ketones in modifying the hepatotoxicity of inhaled 1, 2-dichlorobenzene in rats and mice[J]. *Toxicol Lett*, 1989, 49(1): 69-78.
- [18] Cosnier F, Grossmann S, Nung H, et al. Metabolism of inhaled methylethylketone in rats[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2018, 41(1): 42-50.
- [19] 白玫, 朱熊兆, 张丽, 等. 酪氨酸对心理应激所致人类行为学改变的干预作用的系统综述[J]. 循证医学, 2012, 12(5): 286-290.
- [20] 陆国明, 李玉梅, 章明, 等. L-精氨酸对应激状态下大鼠胃黏膜损伤及壁细胞泌酸的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(23): 1797-1800.

黄褐毛忍冬提取物及其主要成分抗 RNA 病毒蛋白酶活性

杨欣¹, 危英^{1*}, 周英¹, 潘博文¹, 李星², 魏鑫¹, 郝永佳¹

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州百灵制药股份有限公司, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 目的 研究黄褐毛忍冬抗 HIV-1 蛋白酶和组织蛋白酶 L 的活性。方法 采用不同溶剂对黄褐毛忍冬进行提取, 通过荧光法分析其提取物和主要成分抗 RNA 病毒活性。采用 UPLC-HRMS 法对黄褐毛忍冬化学成分进行定性分析。基于分子对接技术采用 Surflex-Dock 模块及 Ligplot1. 4. 5 软件分析黄褐毛忍冬主要成分与 HIV-1 蛋白酶和组织蛋白酶 L 结合情况及相互作用。结果 黄褐毛忍冬水提取物以及 30%、60%、85% 甲醇提取物对 HIV-1 蛋白酶有较好的抑制作用, IC_{50} 值为 0.079~0.21 mg/mL, 其中水提取物作用最强。水提取物和 60% 醇提取物抑制组织蛋白酶 L 浓度分别为 0.6、0.91 mg/mL。绿原酸、木犀草素、咖啡酸等与相关受体分子结合较好。结论 黄褐毛忍冬具有较好抗 RNA 病毒蛋白酶的优势, 尤其是对 HIV 蛋白酶的抑制作用, 具有一定的开发价值。

关键词: 黄褐毛忍冬; 抗 RNA 病毒蛋白酶; 分子对接; UPLC-HRMS

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)05-1725-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.052

目前, 病毒感染严重威胁人类健康和社会发展, 研究者也在不断开发抗病毒药物, 抗 RNA 病毒药物的机制主要是靶向病毒入侵途径的各个阶段, 如病毒接收、融合、进入、蛋白转移、基因复制、释放等^[1]。组织蛋白酶 L 参与抗原呈递、激素原的激活、组织器官的发育等生理过程^[2]。人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 蛋白酶是 HIV 病毒全基因编码, 裂解 HIV 病毒的前体多肽, 已被认为是筛

选抗 HIV-1 药物的重要靶点^[3-5]。黄褐毛忍冬是我国特有的植物, 集中分布在我国贵州、云南东南部、广西等地区。在贵州, 其为常用苗族药, 常以初开的花或干燥花蕾入药, 具有清热解毒、凉散风热的功效, 其主要化学成分与同属植物金银花相似, 主要含有黄酮、三萜皂苷、酚酸等^[6-10], 其水煎剂、醇提取物、单体成分等已广泛应用于临床, 如双黄连注射液、银黄注射液、银黄片、银翘解毒丸等^[11-12]。

收稿日期: 2023-09-05

基金项目: 贵州省科技计划项目 [黔科合支撑 2020 (4Y213) 号]; 贵州省教育厅创新群体项目 [黔教合 KY 字 2021 (018) 号]

作者简介: 杨欣 (1987—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: 15519016786, E-mail: 25066640@qq.com

* 通信作者: 危英 (1962—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药抗病毒的药效物质基础。E-mail: weiying1969@

126.com