

neovascularization[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1016.

[34] Nicolas S, Abdellatef S, Haddad M A, *et al.* Hypoxia and EGF stimulation regulate VEGF expression in human glioblastoma multiforme (GBM) cells by differential regulation of the PI3K/Rho-GTPase and MAPK pathways [J]. *Cells*, 2019, 8 (11): 1397.

[35] Xu F F, Zhu H, Li X M, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and impairs bio-scaffold-mediated bone regeneration *in vivo*[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(19-20): 2768-2782.

基于网络药理学探究清解宣透肺卫方治疗甲型流感的作用机制

田 静^{1,2}, 王 玉^{1*}, 张 玲², 万海同²
(1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘要: **目的** 基于网络药理学预测清解宣透肺卫方抗甲型流感的作用机制。**方法** 结合前期方剂物质基础研究及TCMSP 数据库, 筛选清解宣透肺卫方中的主要化合物及其靶点信息; 查询 GeneCards、GenCLiP3 数据库收集甲型流感相关的蛋白靶点; 采用 Cytoscape 3. 6. 0 软件构建“活性成分-靶点”网络图、PPI 网络图, 并进行拓扑分析; 进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析; 采用 AutoDock Vina 对清解宣透肺卫方关键活性成分与甲型流感关键靶点进行分子对接。**结果** 共获取 122 种活性成分与 292 个靶点; 经拓扑分析得到 78 个关键活性成分(包括槲皮素、山柰酚、木犀草素等)和 56 个关键靶点(涉及 TNF、Akt、NF-κB 等)与甲型流感相关; GO 富集分析得到生物学过程、细胞组分和分子功能分别 1 388、20、40 条注释信息; KEGG 通路富集得到 TNF、TLR 信号通路等 121 条结果; 分子对接结果显示, 豆甾醇、虎杖苷、β-胡萝卜素等与 PTGS-2 具有强烈结合活性, β-胡萝卜素等与 IL-10 具有较好结合活性。**结论** 清解宣透肺卫方可能通过抗病毒, 抗病毒诱导的炎症反应, 抗氧化应激反应, 调节机体免疫, 抗细胞凋亡、减轻肺损伤等途径治疗甲型流感。其中的虎杖苷等可能为抗甲型流感病毒的主要活性物质, 关键靶点涉及 ALB、PTGS-2、IL-10 等。**关键词:** 清解宣透肺卫方; 甲型流感; 网络药理学; 分子对接
中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)03-0998-06
doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 03. 053

甲型流感具有传染性强、传播迅速广泛的特点, 其病毒能够突破种属障碍并获得在新宿主中有效感染和传播从而导致流感大流行, 使得抗病毒药物研发的成本和难度加大^[1]。根据《流行性感冒诊疗方案(2020 年版)》^[2], 目前我国抗流感药物仅有奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、阿比多尔。中医治疗甲型流感, 在针对病邪的同时更注重整体, 认为其病邪在卫、气分, 总以清解、宣透肺卫气为基本治法, 且中药方剂多成分、多靶点的特点更能兼备抗病毒、抗炎、调节免疫等效用, 故在甲型流感治疗方面更具优势^[3]。

清解宣透肺卫法指导下研发的清解宣透肺卫银花平感颗粒, 已获中药新药证书(国药证字 Z20120004), 经过临床研究并已上市(国药准字 Z20133007)。该方由麻黄、苦杏仁、葛根、金银花、虎杖、甘草组成, 具有宣肺解表、清解肺卫的功效。前期临床研究表明, 清解宣透肺卫方对

于治疗外感热病邪郁肺卫证有较好疗效, 具有显著解热、镇痛、止咳化痰等作用^[4]。据此推断清解宣透肺卫方对甲型流感有治疗作用, 但其作用机制及靶点尚需进一步明确。

网络药理学融合系统生物学、系统药理学以及统计学等学科, 对于复杂疾病发病机制及治疗靶标的研究具有一定的应用价值^[5]。分子对接是通过研究分子间(如配体与受体)的相互作用方式来进行虚拟筛选和药物设计, 已成为计算机辅助药物研究领域的一项重要技术。本研究基于前期实验结果, 采用网络药理学和分子对接技术, 筛选清解宣透肺卫方中的活性化合物及靶点, 预测其抗甲型流感的作用机制, 以期为该方的基础研究和临床应用提供参考。

1 资料与方法

1. 1 活性成分筛选及靶点收集 清解宣透肺卫方 HPLC 分析的色谱条件为 Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(4. 6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 0. 1% 磷酸(A)-乙腈(B), 梯度洗脱

收稿日期: 2021-06-15
基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY21H270013)
作者简介: 田 静(1999—), 女, 研究方向为网络药理学。Tel: 17376598200, E-mail: tjing618@163.com
* 通信作者: 王 玉(1982—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向为生物信息学和循证医学。Tel: (0571) 86613716, E-mail: wangyu@zcmu.edu.cn

(0~10 min, 3%~9% B; 10~25 min, 9% B; 25~40 min, 9%~20% B; 40~65 min, 20%~55% B; 65~75 min, 55%~70% B; 75~80 min, 70%~3% B); 体积流量 1 mL/min; 柱温 35 ℃; 检测波长 210 nm; 进样量 10 μL。采用中药系统药理学分析平台数据库 TCMSP (<http://tcmspw.com/tcmsp.php>), 基于样本量、数据的复杂性以及文献的综合考虑, 以口服生物利用度 (OB) ≥30%, 类药性 (DL) ≥0.18、半衰期 (HL) ≥4 为过滤条件筛选出清解宣透肺卫方的活性成分并获取相关靶点。

1.2 甲型流感靶点的收集 检索 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、GenCLiP3 (<http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php>) 数据库收集甲型流感相关的蛋白靶点, 并去除重复靶点。

1.3 靶点信息的规范化及网络图构建 采用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库查找靶点对应的基因名称, 使用 Cytoscape 3.6.0 软件 (<http://www.cytoscape.org/>) 构建清解宣透肺卫方的“活性成分-靶点”可视化网络。选取清解宣透肺卫方和甲型流感的共同靶点, 限定物种为人类 (*Homo sapiens*), 采用 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库和 Cytoscape 3.6.0 软件构建 PPI 网络。使用 Network Analyzer 插件, 分析上述网络的度中心性、介度中心性、紧密度中心性等网络拓扑特征值, 分别计算其中位数作为卡值, 选取同时满足 3 项卡值的节点作为关键活性成分及靶点。

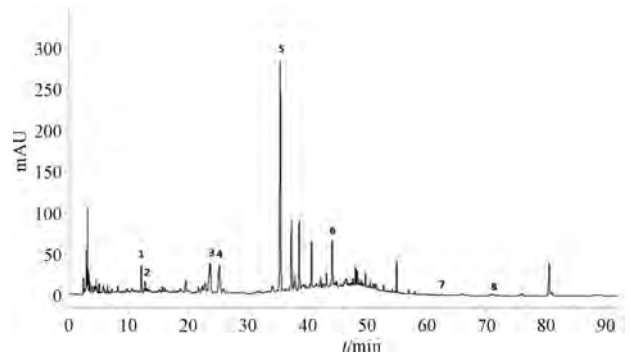
1.4 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析 分别在生物学过程 (BP)、细胞组件 (CC) 和分子功能 (MF) 对预测靶点的基因及其产物进行功能定义分析。采用 R 语言的 clusterProfiler 包对清解宣透肺卫方和甲型流感的共同靶点进行 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析, 限定物种为人, 筛选校正后 $P<0.05$ 的结果保存。

1.5 活性成分-靶点分子对接 采用 PDB (<http://www.rcsb.org/>) 数据库下载关键靶点的 3D 结构, 导入 PyMOL 和 AutoDock Tools1.5.6 软件进行加氢和加电荷等初步的处理, 作为对接受体。PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载关键活性成分的 3D 结构, 导入 AutoDock Tools1.5.6 软件进行加氢、加电荷等。设置 Gridbox 参数以确定对接范围, 采用 AutoDock Vina 对清解宣透肺卫方活性成分与甲型流感靶点进行分子对接, 并以治疗甲型流感的阳性西药 (奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦, 阿比多尔) 为对照。

2 结果

2.1 关键活性成分筛选 HPLC 分析结果发现, 清解宣透肺卫方的 8 种主要有效成分为麻黄碱、伪麻黄碱、绿原酸、苦杏仁苷、葛根素、虎杖苷、甘草酸、大黄素, 见图 1。结合 TCMSP 数据库检索, 共得到活性成分 122 种。部分活性化合物信息见表 1。

2.2 构建药物-关键活性成分-靶点网络图 检索 TCMSP 数据库, 得到清解宣透肺卫方关键活性成分 292 个靶点, 根



1. 麻黄碱 2. 伪麻黄碱 3. 绿原酸 4. 苦杏仁苷 5. 葛根素
6. 虎杖苷 7. 甘草酸 8. 大黄素

图 1 清解宣透肺卫方 HPLC 色谱图

据网络拓扑特征值分析, 得到 78 个关键活性成分和 56 个关键靶点, 构建“药物-关键活性成分-靶点”网络图, 见图 2。该网络图包含 153 个节点和 1 258 条边, 化合物节点的大小与其度值成正比, 节点越大越有可能是关键节点。绝大多数活性成分都与数个作用靶点相连接, 一定程度上反应了中药多成分、多靶点共同作用的整体性和联系性特点。其中度值排名前五的活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素、葛根素、7-甲氧基-2 甲基异黄酮, 分别与 139、53、52、50、34 个蛋白靶点发生作用。

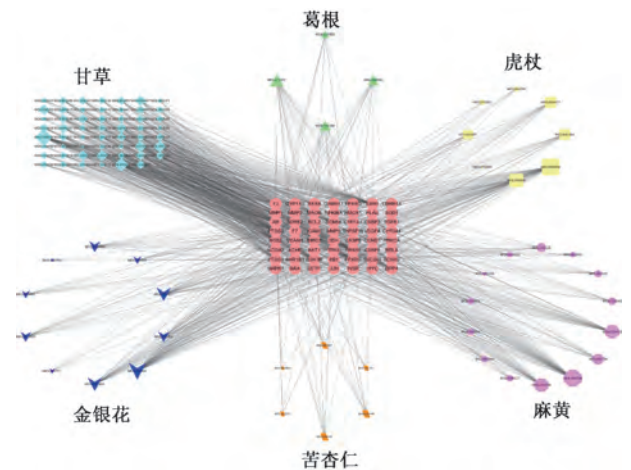


图 2 清解宣透肺卫方“药物-关键活性成分-靶点”网络图

2.3 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析 经分类富集, 生物过程得到的 1 388 个条目, 包括抗菌反应、T 细胞活化、氧化应激反应等方面; 细胞组分得到 20 个条目, 涉及微体、过氧化物酶体、微膜结构域、膜筏等方面; 分子功能得到 40 个条目, 包括细胞因子激活、趋化因子激活、过氧化物酶激活等方面, 选取前十条进行可视化, 结果见图 3。采用 R 语言的 clusterProfiler 软件包对该方靶点进行 KEGG 通路富集分析, 共获得校正后 $P<0.05$ 的 121 条通路, 取前二十条结果进行可视化, 见图 4。富集通路包括 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TLR 信号通路、MAPK 信号通路、T 细胞受体信号通路等。

表 1 清解宣透肺卫方中部分活性化合物信息

编号	名称	口服生物利用度/%	类药性	来源
MOL013289	虎杖苷	21. 44	0. 50	虎杖
MOL000472	大黄素	24. 40	0. 24	虎杖
MOL001955	绿原酸	11. 93	0. 33	金银花
MOL001320	苦杏仁苷	4. 42	0. 61	苦杏仁
MOL004876	甘草酸	19. 62	0. 11	苦杏仁、甘草
MOL012297	葛根素	24. 03	0. 69	葛根
MOL006637	伪麻黄碱	52. 25	0. 03	麻黄
MOL006594	麻黄碱	43. 35	0. 03	麻黄
MOL000098	槲皮素	46. 43	0. 28	虎杖、金银花、甘草、麻黄
MOL000422	山柰酚	41. 88	0. 24	金银花、甘草、麻黄
MOL000006	木犀草素	36. 16	0. 25	虎杖、金银花、麻黄
MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42. 56	0. 20	甘草
MOL004328	柚皮素	59. 29	0. 21	甘草、麻黄
MOL000392	芒柄花素	69. 67	0. 21	甘草、葛根
MOL013287	毒扁豆次碱	106. 21	0. 19	虎杖
MOL000358	β-谷甾醇	36. 91	0. 75	虎杖、金银花、葛根、麻黄
MOL000449	豆甾醇	43. 83	0. 76	金银花、苦杏仁、麻黄
MOL000497	甘草查尔酮 A	40. 79	0. 29	甘草
MOL000354	异鼠李素	49. 60	0. 31	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80. 30	0. 73	甘草
MOL002565	美迪紫檀素	49. 22	0. 34	甘草
MOL005003	licoagrocarpin	58. 81	0. 58	甘草
MOL002773	β-胡萝卜素	37. 18	0. 58	金银花
MOL004835	刺果甘草查尔酮	61. 60	0. 19	甘草
MOL004957	异芒柄花素	38. 37	0. 21	甘草
MOL004959	1-甲氧基菜豆吡素	69. 98	0. 64	甘草
MOL004991	7-acetoxy-2-methylisoflavone	38. 92	0. 26	甘草
MOL005007	glyasperins M	72. 67	0. 59	甘草
MOL000417	毛蕊异黄酮	47. 75	0. 24	甘草
MOL004828	鳞叶甘草素 A	44. 72	0. 35	甘草
MOL004857	甘草宁 B	48. 79	0. 45	甘草
MOL004912	光甘草酮	52. 51	0. 50	甘草
MOL005016	飞机草素	49. 95	0. 30	甘草
MOL002959	3'-甲氧基大豆苷元	48. 57	0. 24	葛根
MOL004885	licoisoflavanone	52. 47	0. 54	甘草
MOL003656	lupiwighteone	51. 64	0. 37	甘草
MOL004808	glyasperin B	65. 22	0. 44	甘草
MOL004856	gancaonin A	51. 08	0. 40	甘草
MOL001484	inermine	75. 18	0. 54	甘草
MOL003044	金圣草素	35. 85	0. 27	金银花
MOL004907	glyzaglabrin	61. 07	0. 35	甘草

2.4 分子对接 选取 PPI 网络拓扑度值>30 的共同靶点作为对接受体,共 11 个,包括 ALB、CCL-2、MAPK-8、JUN、Akt-1、IL-1β、IL-10、IL-6、IL-2、PTGS-2、CXCL-8。选取经 HPLC 分析得到的清解宣透肺卫方主要有效成分及网络拓扑度值>20 的关键化合物进行对接,同时选取指南推荐用药奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦和阿比多尔进行对接^[6],结果见图 5。一般认为结合能<0 时配体可与受体自

发结合,能量越低结合的构象越稳定,本研究以结合能≤-5.0 kcal/mol 作为筛选标准^[7]。结果显示,奥司他韦、扎那米韦和清解宣透肺卫方的 25 种关键活性成分与 11 个共同靶点具有较好的结合活性,部分化合物的对接模式见图 6。清 解 宣 透 肺 卫 方 部 分 活 性 成 分 (虎 杖 苷、shinpterocarpin、β-胡萝卜素、木犀草素、柚皮素、槲皮素)的对接结果与 4 个临床有效药物相当或更好,为临床筛选

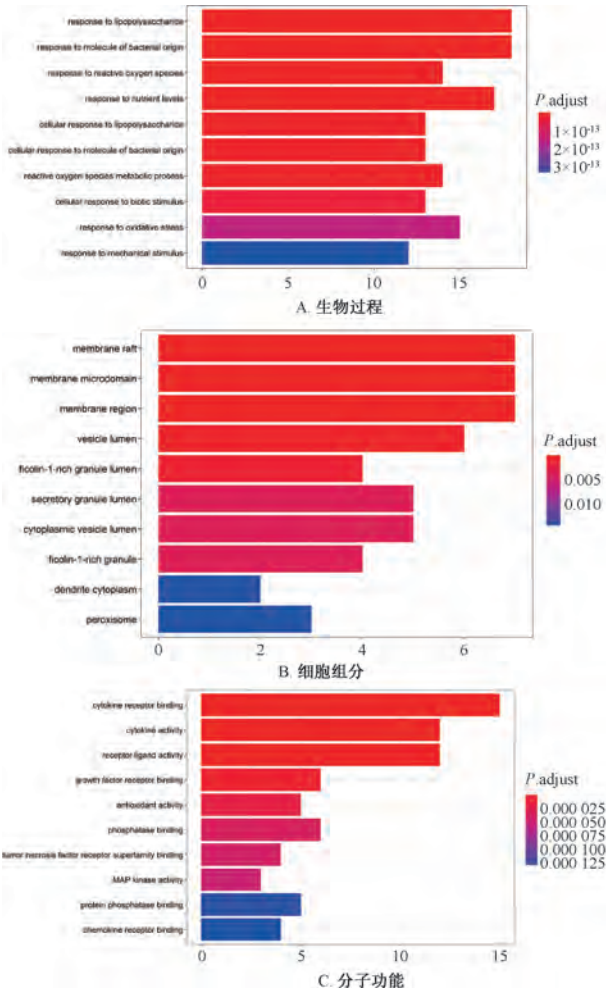


图3 清解宣透肺卫方与甲型流感共同靶点 GO 功能富集分析

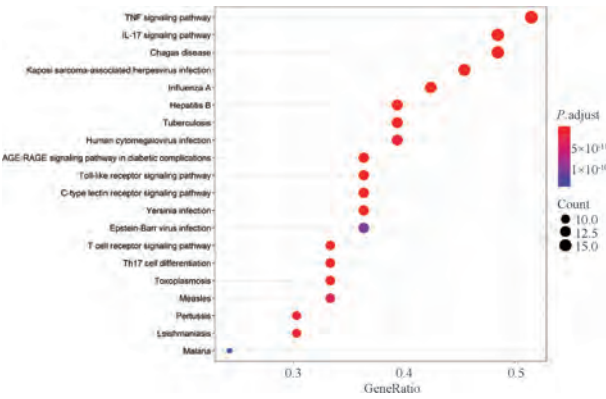


图4 清解宣透肺卫方与甲型流感共同靶点 KEGG 富集分析

治疗甲型流感的有效中药提供思路。

3 讨论

甲型流感属中医“疫”病，病因为感受“疫戾”之气^[8]。流感轻证证型多为风热犯卫、热毒袭肺、表寒里热等，其病机特点多有兼夹而呈现复杂性，临床治疗仍需因人、因时、因地制宜。本研究结合前期临床、实验研究、

网络药理学拓扑分析和分子对接，认为清解宣透肺卫方抗甲型流感的主要药理作用可能体现在以下 5 个方面。

3.1 抗病毒 经网络药理学筛选和分子对接结果，清解宣透肺卫方抗病毒的主要活性物质或为虎杖苷、shinpterocarpin、β-胡萝卜素、木犀草素、柚皮素、槲皮素等，主要涉及 TLR、influenza A 信号通路等。TLRs 是一个模式识别受体家族，识别与细菌、病毒和真菌相关的病原体相关分子模式，可识别呼吸道合胞病毒和流感病毒等囊膜病毒的表面糖蛋白^[9]。给予流感病毒感染 ICR 小鼠清解宣透肺卫方进行干预，可降低 TLR4、MyD88、TRAF6 表达，提示清解宣透肺卫方的抗流感病毒作用可能与抑制 TLR4-MyD88-TRAF6 信号通路有关^[10-11]。且本研究 KEGG 富集分析结果显示，清解宣透肺卫方除抗甲型流感病毒外，对乙肝病毒，人巨细胞病毒、EB 病毒等或有抑制作用。

3.2 抗病毒诱导的炎症反应 甲型流感病毒感染时，大量炎症细胞在肺泡及肺泡间质中浸润，触发“细胞因子风暴”，释放多种炎症细胞因子，并造成肺泡内渗出增多、肺组织水肿甚至损伤，且其严重程度与急性呼吸窘迫综合征的发生密切相关^[12]。本研究提示清解宣透肺卫方抗炎反应的主要物质基础为豆甾醇、虎杖苷、β-胡萝卜素等，主要涉及 TNF、IL-17、AGE-RAGE 信号通路等。研究表明，清解宣透肺卫方可降低 H1N1 感染小鼠血清 IL-6、TNF-α 水平，抑制肺组织 IL-1β、IFN-γ、TNF-α mRNA 表达，抑制 NF-κB p65 活化，从而减轻 H1N1 感染小鼠全身和肺部炎症反应的作用^[13]，与本研究结果相符。且本研究分子对接结果提示清解宣透肺卫方通过 25 个化合物靶向 11 个关键靶点，其中 PTGS-2、IL-1β、IL-6、IL-10 均为介导炎症反应的关键细胞因子^[14]，豆甾醇、虎杖苷、β-胡萝卜素与 PTGS-2 具有强烈的结合活性，β-胡萝卜素与 IL-10 具有较好的结合活性。

3.3 抗氧化应激反应 病毒诱导宿主细胞产生氧化应激，释放大量活性氧（ROS），而 ROS 又对病毒的复制及宿主细胞抗病毒作用产生影响^[15]。本研究提示清解宣透肺卫方抗氧化应激的主要物质基础为槲皮素、葛根素、木犀草素、柚皮素等，主要涉及 MAPK、AGE-RAGE、FoxO 信号通路等。

3.4 调节机体免疫 机体针对病毒的免疫包含细胞免疫、体液免疫等模式，能够有效对抗、遏制、消除病毒对机体的感染和破坏。本研究提示清解宣透肺卫方调节机体免疫的主要物质基础为槲皮素、葛根素、木犀草素、山柰酚等，主要涉及 T 细胞受体信号通路等。彭学谦等^[16]研究发现，清解宣透肺卫方能升高 H1N1 感染后外周血 CD4⁺T 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺比值，降低 CD8⁺T 细胞水平。

3.5 抗细胞凋亡、减轻肺损伤 本研究提示清解宣透肺卫方抗细胞凋亡的主要物质基础为槲皮素、葛根素、β-谷甾醇、山柰酚、虎杖苷等，主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等。课题组前期研究发

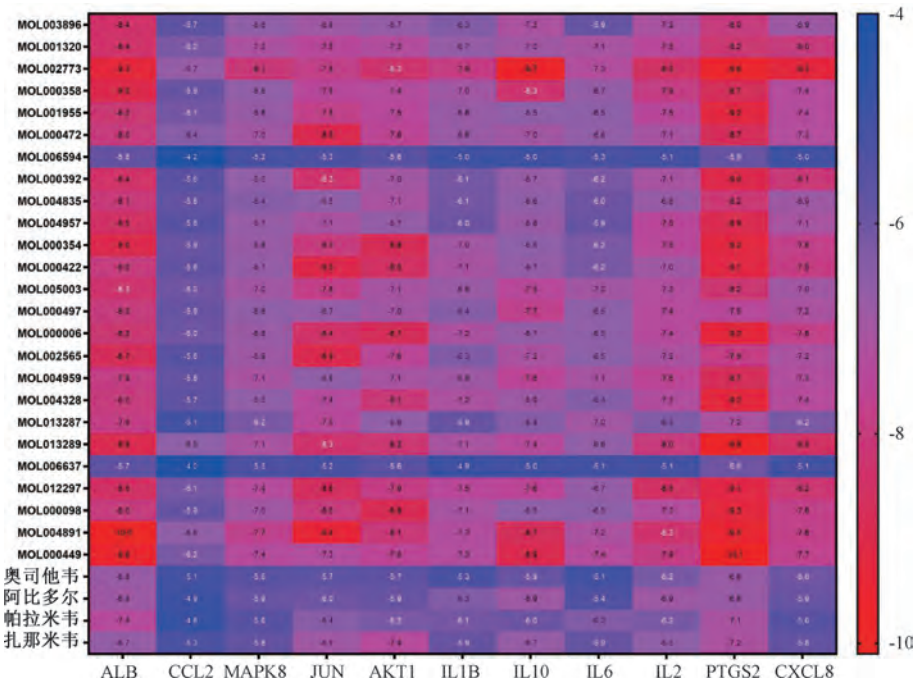


图 5 清解宣透肺卫方关键活性成分及治疗甲型流感阳性药物与甲型流感靶点分子对接

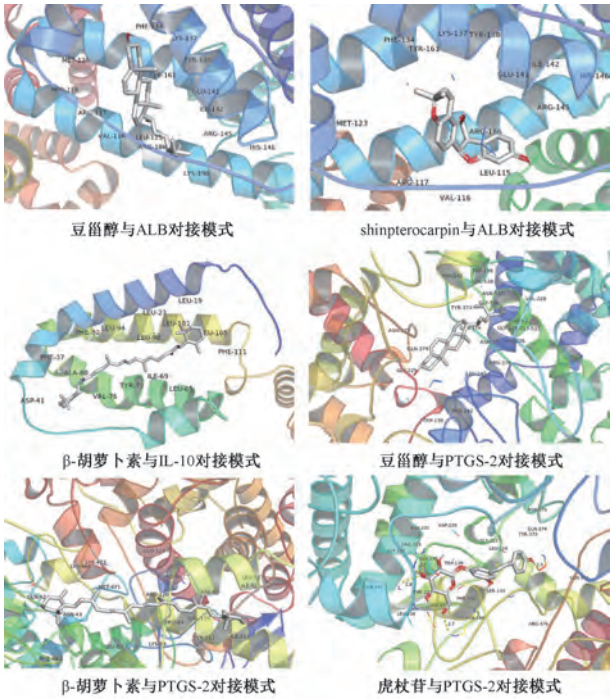


图 6 清解宣透肺卫方部分关键活性成分与甲型流感主要靶点的分子对接

现，清解宣透肺卫方可降低流感病毒感染小鼠肺指数，升高脾、胸腺指数，降低肺组织病毒载量；同时体外实验表明，其可抑制流感病毒引起的细胞病变效应，对流感病毒感染有保护作用^[17]。

综上所述，本研究基于网络药理学技术，对清解宣透肺卫方中的化学成分、作用靶点、相关通路进行系统性探索研究，提示该方可能通过抗病毒、抗病毒诱导的炎症反

应、抗氧化应激反应、调节机体免疫、抗细胞凋亡、减轻肺损伤起到治疗甲型流感的作用。同时，本研究基于分子对接技术，对清解宣透肺卫方中主要活性物质与 PTGS-2、IL-1̢、IL-6 等甲型流感相关靶点进行分子对接，发现清解宣透肺卫方中虎杖苷、shiinterocarpin、̢-胡萝卜素、木犀草素、柚皮素、槲皮素等结合能与西药奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、阿比多尔相当或更好，为临床筛选治疗甲型流感的有效中药提供思路。但本研究主要依托数据库，通过数据挖掘对中药的功能作用进行预测，还需通过实验进一步验证。

参考文献：

[1] Liu Y F, Wang Y, Liu B Y, *et al.* Phylogenetic analysis and clinical characteristics of the co-occurring mutations in HA and NA genes of influenza A (H1N1) pdm09 viruses during 2015-2017 in Beijing, China[J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 182.

[2] 国家卫生健康委员会，国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案（2020 年版）[J]. 传染病信息，2020, 33(5): 385-390.

[3] 郭立中，金妙文，周学平，等. 周仲瑛教授对防治甲型 H1N1 流感的思考[J]. 环球中医药，2010, 3(1): 23-25.

[4] 何 昱，万海同，周惠芬，等. 清解宣透肺卫方药治疗外感热病邪郁肺卫证安全性和有效性的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究[J]. 中华中医药杂志，2019, 34(12): 5972-5977.

[5] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.

[6] Deryabin P G, Garaev T M, Finogenova M P, *et al.* Assessment of the antiviral activity of 2HCl * H-His-Rim compound compared to the anti-influenza drug Arbidol for

influenza caused by A/duck/Novosibirsk/56/05 (H5N1) (influenza A virus, alpha influenza virus, orthomyxoviridae) [J]. *Vopr Virusol*, 2019, 64(6): 268-273.

[7] Li B J, Rui J Q, Ding X J, *et al.* Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233: 158-168.

[8] 翟志光. 甲型 H1N1 流感的中医诊疗规律研究[J]. 山西中医药大学学报, 2012, 13(6): 23-26.

[9] Marchant D, Singhera G K, Utokaparch S, *et al.* Toll-like receptor 4-mediated activation of p38 mitogen-activated protein kinase is a determinant of respiratory virus entry and tropism[J]. *J Virol*, 2010, 84: 11359-11373.

[10] 杜海霞, 万海同, 何 昱, 等. 银花平感颗粒的体外抗甲型 H1N1 流感病毒作用[J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 2039-2044.

[11] Peng X Q, Zhou H F, Zhang Y Y, *et al.* Antiviral effects of Yinhuapinggan granule against influenza virus infection in the ICR mice model[J]. *J Nat Med*, 2016, 70(1): 75-88.

[12] Peiris J S M, Hui K P Y, Yen H L. Host response to influenza virus: protection versus immunopathology [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(4): 475-481.

[13] Peng X Q, Zhou H F, Lu Y Y, *et al.* Protective effects of Yinhuapinggan granule on mice with influenza viral pneumonia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 85-93.

[14] Peterfi L, Yussenko M V, Kovacs G. IL6 shapes an inflammatory microenvironment and triggers the development of unique types of cancer in end-stage kidney[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 1869-1874.

[15] Parvez M K, Alam P, Arbab A H, *et al.* Analysis of antioxidative and antiviral biomarkers β -amyrin, β -sitosterol, lupeol, ursolic acid in *Guiera senegalensis* leaves extract by validated HPTLC methods [J]. *Saudi Pharm J*, 2018, 26(5): 685-693.

[16] 彭学谦, 何 昱, 周惠芬, 等. 银花平感颗粒体内抗甲型 H1N1 流感病毒作用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3845-3850.

[17] 杜海霞, 周惠芬, 何 昱, 等. 银花平感颗粒和三拗汤体内体外结合对甲型流感病毒的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 223-229.

买朱尼制剂中没食子、儿茶灭菌方法的筛选

李建梅, 吐鲁洪·卡地尔, 希尔艾力·吐尔逊*
(新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 新疆维吾尔自治区方剂学重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: **目的** 筛选买朱尼制剂中没食子、儿茶的灭菌方法。**方法** 分别采用干热、湿热、热压、脉冲式、钴-60 辐射对买朱尼制剂中没食子、儿茶进行灭菌处理, 检测灭菌前后的微生物限度指标, HPLC 法测定灭菌前后没食子酸、儿茶素含量。该药物甲醇提取物的分析采用 Waters XBridge Shield RP C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相甲醇-0.2% 甲酸, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 $^{\circ}$ C; 检测波长 254 nm。**结果** 没食子酸、儿茶素在各自范围内线性关系良好 ($r>0.999\ 8$), 平均加样回收率 (RSD) 分别为 101.46% (1.71%)、100.96% (1.46%)。钴-60 辐射灭菌、干热灭菌、热压灭菌、脉冲式灭菌效果均较好, 其中钴-60 辐射灭菌对没食子酸、儿茶素含量影响最小。**结论** 该方法稳定准确, 重复性好, 适用于买朱尼制剂的质量评价。含没食子酸、儿茶素类的药材可选用钴-60 辐射进行灭菌。

关键词: 买朱尼制剂; 灭菌方法; 没食子; 儿茶; 没食子酸; 儿茶素; HPLC

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)03-1003-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.03.054

收稿日期: 2021-01-27
基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2019D01A77); 新疆维吾尔自治区公益性科研院所项目 (ky2019095)
作者简介: 李建梅 (1982—), 女, 硕士, 研究方向为药物制剂与分析。Tel: (0991) 2565663, E-mail: 85762226@qq.com
* **通信作者:** 希尔艾力·吐尔逊 (1971—), 男 (维吾尔族), 博士, 研究员, 研究方向为维吾尔药新药开发。E-mail: xirlion@126.com
网络出版日期: 2022-08-23
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220822.1616.002.html>