

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.002

· 论 著 ·

小儿伤科泡腾颗粒中维持骨重塑稳态的生物活性分子筛选分析

尹小娟, 温慧敏, 杨沙, 杨芝芳 (四川省骨科医院, 成都 610041)

[摘要]目的: 筛选小儿伤科泡腾颗粒中维持骨细胞骨重塑稳态的潜在中药质量标志物(Q-Marker)。方法: 采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS)方法对不同提取基相、批次的小儿伤科泡腾颗粒常温提取液进行活性化学成分色谱、质谱解析。阳性对照采用伊班膦酸钠, 绘制小儿伤科泡腾颗粒 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱, 结合 SwissADME 在线开源数据库对各成分主峰主要分子成分进行鉴定。筛选差异性分子图谱并与骨细胞 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1) 进行分子对接虚拟适配, 以结合能 <-15.0 kJ/mol 为筛选条件, 筛选小儿伤科泡腾颗粒治疗闭合性骨折的潜在 Q-Marker。结果: 对我院多批次小儿伤科泡腾颗粒原材料进行随机分布组合, 共制备得到 24 批次小儿伤科泡腾颗粒样品, 样品相似度分布区间 0.901~0.976, 有效成分具备一致性。小儿伤科泡腾颗粒总离子流图分析结果显示, 共鉴定出 18 个共有峰, 鉴别明确 12 种化合物: (+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、赤霉素 A4、白桦脂酸、植物甾醇、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱。其中, (+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱 9 种化合物筛选作为小儿伤科泡腾颗粒的潜在 Q-Marker。结论: (+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱可能是小儿伤科泡腾颗粒维持骨细胞骨重塑稳态的主要活性成分, 具备抑制 DKK1 活性并加速骨细胞重建的分子学潜能, 可作为小儿伤科泡腾颗粒治疗闭合性骨折损伤的潜在 Q-Marker。

[关键词] 小儿伤科泡腾颗粒; 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱; 分子对接虚拟技术; Dickkopf 相关蛋白 1; 闭合性骨折; 中药质量标志物; 指纹图谱

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0006-05

Analysis of Bioactive Molecules Screening in Xiao'er Shangke Effervescent Granules for Maintaining Bone Remodeling Homeostasis

Yin Xiaojuan, Wen Huimin, Yang Sha, Yang Zhifang (Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Objective: To screen potential quality marker (Q-Marker) in Xiao'er Shangke effervescent granules for maintaining bone cell bone remodeling homeostasis. **Methods:** Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) was used to analyze the chromatographic and mass spectrometric profiles of Xiao'er Shangke effervescent granules extracts from different extraction phases and batches. Sodium ibandronate was used as a positive control, and the UPLC-Q-TOF-MS fingerprint of Xiao'er Shangke effervescent granules was established. Identification of major molecular components of each peak was carried out by the SwissADME online open-source database. Differential molecular spectra were screened, and molecular docking was performed with bone cell Dickkopf-related protein 1 (DKK1). A binding energy cutoff of <-15.0 kJ/mol was used as the selection criteria to screen potential Q-Marker for Xiao'er Shangke effervescent granules in the treatment of closed fractures. **Results:** Multiple batches of Xiao'er Shangke effervescent granules raw materials were randomly distributed and combined to prepare 24 batches of Xiao'er Shangke effervescent granules samples with a similarity distribution range from 0.901 to 0.976, indicating consistency in the active components. The total ion chromatogram analysis identified 18 common peaks, with 12 compounds identified, including (+)-bicculline, alpha-sitosterol, 1182-94-1, gibberellin A4, mairin, stigmasterol, coptisine, melianone, lactiflorin, dihydroberberine, ginsenoside Rh2, and pseudocoptisine chloride. Among them, (+)-bicculline, alpha-sitosterol, 1182-94-1, coptisine, melianone, lactiflorin, dihydroberberine, ginsenoside Rh2, and pseudocoptisine chloride were selected as potential Q-Marker for Xiao'er Shangke effervescent granules. **Conclusion:** (+)-Bicculline, alpha-sitosterol, 1182-94-1, coptisine, melianone, lactiflorin, dihydroberberine, ginsenoside Rh2, and pseudocoptisine chloride may be the main active components in Xiao'er Shangke effervescent granules for maintaining the bone cell bone remodeling homeostasis, possessing the molecular potential of inhibiting DKK1 activity and accelerating bone cell remodeling, and can be used as a potential Q-Marker for Xiao'er Shangke effervescent granules in the treatment of closed fractures.

[Keywords] Xiao'er Shangke effervescent granules; ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry; molecular docking virtual technique; Dickkopf-related protein 1; closed fracture; quality marker; fingerprint chromatography

基金项目: 四川省中医药管理局中医药基础科研项目, 编号 2020JC0100。

作者简介: 尹小娟 (1986.04-), 女, 大学本科, 主管中药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: sgkyyyjk@163.com。

小儿伤科泡腾颗粒由桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、牡丹皮、川木通、酒大黄、延胡索、川楝子、茯苓、三七等中药组成,具有活血化瘀、补血养肝、凉血消肿、行气止痛等功效,作为小儿骨折协定处方广泛应用于小儿闭合性骨折损伤等临床一线并取得良好效益^[1]。由于基相提取物、制备间隔、药材批次对药物成分及临床疗效影响较大,因此对小儿伤科泡腾颗粒进行主成分分析及潜在中药质量标志物(Q-Marker)挖掘,有助于提升小儿伤科泡腾颗粒临床治疗有效性^[2]。超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS)作为先进、高效、灵敏的中药材复杂成分分析方法,能精准提供母离子和碎片离子质量数及分离质谱参数,快速建立并分析药物主成分-分子靶标指纹图谱^[3]。分子对接虚拟技术利用分子结构约束及配体-受体对接规则,利用计算机 API 算法可快速、准确评定药物配对体系的稳定性,是筛选 Q-Marker 的主流方式之一。Dickkopf 相关蛋白 1(Dickkopf-related protein 1, DKK1)可作为骨折后骨重建代谢稳态标志物,有效反映骨折骨修复进程及预后^[4]。因此,本研究以四川省骨科医院药剂科不同生产批次的小儿伤科泡腾颗粒建立 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱,以伊班膦酸钠为阳性对照^[5],骨细胞 DKK1 为分子虚拟结合靶点,筛选小儿伤科泡腾颗粒差异性成分并建立小儿伤科泡腾颗粒潜在的 Q-Marker 靶标集合。

1 资料与方法

1.1 材料与仪器

小儿伤科泡腾颗粒:依据四川省骨科医院“小儿伤科方”协定方,由药剂科进行泡腾颗粒制备,基于不同批次药材采购时间,共随机组合形成 24 批次产品;伊班膦酸钠(河北医科大学制药厂,国药准字 H20010431,批号 220114);有机尼龙滤膜(0.45 μm ,上海一研生物科技有限公司);实验用水(杭州娃哈哈集团有限公司);对照品:(+)-荷包牡丹碱(纯度 99.97%,MCE 公司,批号 HY-N0219-25370)、齐墩果酸(纯度 98.00%,云南西力生物技术股份有限公司,批号 221105)、1182-94-1(纯度 >97.15%,MCE 公司,批号 220719)、赤霉素 A4(纯度 >98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 220408)、白桦脂酸(纯度 >98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 220401)、植物甾醇(纯度 95.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 210530)、硫酸黄连碱(纯度 98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 200526)、T25789(纯度 95.00%,Target MOI 公司,批号 200307)、芍药新苷(纯度 98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 210509)、二氢血根碱(纯度 98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 210409)、人参皂苷 Rh2(纯度 \geq 98.00%,上海源叶生物科技有限公司,批号 220719)、盐酸异黄连碱(纯度 >99.99%,湖北信康医药化工有限公司,批号 220109);

Xevo TQ-XS 三重四级杆液质联用仪 LC-MS 液相色谱(美国沃特世公司)。

1.2 小儿伤科泡腾颗粒溶液样品制备

分别取小儿伤科泡腾颗粒不同批次样品 1.0 mL、伊班膦酸钠 0.1 mg 定量溶解于 10 mL 量瓶,加入 39.47% 酒精溶液定容,充分震荡混匀后以 0.22 μm 聚偏二氟乙烯(PVDF)滤膜漏斗静置收集。

1.3 UPLC-Q-TOF-MS 检测

色谱柱(杭州谱育科技发展有限公司,型号 EXPEC 5310)柱温:42.0 $^{\circ}\text{C}$;单次进液速度 0.25 mL/min,每次 5 μL ;流动相 A:0.1% 甲酸-乙腈,流动相 B:乙腈。质谱离子源 ESI+/MSE 灵敏模式,电压 5 500 V/-4 500 V;裂解温度 100 $^{\circ}\text{C}$;毛细管电压 \pm 2.5 kV,锥孔电压 \pm 45 eV;碰撞能量(30.0 \pm 10.0)eV,碰撞能量扩展 20 eV;脱溶剂气参数:580 $^{\circ}\text{C}$ 、620 L/h、65 L/h;扫描范围及时长: m/z 50~1 750,1.0 s。将 24 批次小儿伤科泡腾颗粒样品依次进行分析,建立 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱。

1.4 小儿伤科泡腾颗粒共有峰鉴定及成分分析

将小儿伤科泡腾颗粒样品图谱导入 UNIFI 2.4.10 软件进行特征峰提取,结合软件内置化合物数据库进行在线匹配识别。参数:响应阈值 10~150,偏差阈值 0.01,可识别特征峰类型: ^+H 、 $^+\text{H}_2\text{OH}$ 、 ^-e 、 $^+\text{H-glc}$ 、 $^+\text{H-glc-CH}_3$ 、 $^+\text{H-CHO}$ 。

1.5 分子对接虚拟技术筛选 Q-Marker

DKK1(ID:7AF0)及鉴定明确的化合物晶体结构从 RSCB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中获取。Pymol 工具对 DKK1 晶体结构进行水、配体结构剥离,AutoDock Tools 对去极化结构进行附加电荷、氢离子附着等操作,最终 AutoDock Vina 对所有筛选化合物与 DKK1 进行分子虚拟对接。Schrodinger 2019 软件对 DKK1 蛋白酶晶体结构能量最小化处理,依据谱系采样(hierarchical sampling)模式计算化合物晶体结构隐式溶剂模型下的气相自由能、溶剂化自由能、系统熵变化,经 Prime MM-GBSA 计算,DKK1 所需结合能最低标准为 -14.956 kJ/mol,因此设定以结合能 < -15.0 kJ/mol 为筛选条件^[6],判定对 DKK1 有抑制作用的化合物为小儿伤科泡腾颗粒的潜在 Q-Marker。

2 结果

2.1 小儿伤科泡腾颗粒不同批次药材基本信息

根据 2020 版《中国药典》中规定的药材炮烙标准对小儿伤科泡腾颗粒组分药材进行制备,利用随机数表法对 13 味药材的不同购进批次进行非分层简单随机抽样整合,得到 24 批次样品,依据制备时间降序排列,见表 1。

表 1 小儿伤科泡腾颗粒不同批次药材基本信息

编号	桃仁	红花	当归	生地	川芎	赤芍	牡丹皮	川木通	酒大黄	延胡索	川楝子	茯苓	三七
1	221126	220516	230307	230929	220216	220216	220426	220523	231006	220419	220309	230701	220808
2	230703	220206	231217	230514	230621	220109	220409	220614	220624	221212	220527	221109	220618
3	230511	230907	230306	231024	220928	220808	221126	220310	230601	230804	230708	221106	230421
4	220716	221029	230327	220922	221114	231119	220324	221026	231023	231015	220204	221025	231026
5	221125	230123	231213	220603	231223	220427	230315	220201	230205	220802	230810	221110	220919
6	220401	220102	231029	220515	220516	220208	230211	230517	230116	230601	230810	231020	230609
7	230908	231120	221106	220912	231122	230607	230110	221210	220617	220719	221028	220108	220226
8	220822	230921	230216	230228	230426	220323	230108	221113	230725	230414	220926	230124	220424
9	230906	230925	230423	231017	220326	220827	221022	231029	221011	221217	220326	221008	231009
10	221217	221205	230504	220809	230616	231208	230111	231201	230718	220502	221028	230804	220218
11	220310	230224	221013	230212	231118	220407	220424	230520	230729	231112	230506	220718	230808
12	230508	220715	230609	230503	220716	221126	230704	220511	220827	230418	220725	221124	230723
13	230816	230907	221021	221128	221217	230126	231224	231101	230314	231014	230611	231223	220506
14	230915	220306	221225	220228	220406	220812	230904	220511	230911	220106	230828	231117	231002
15	230411	230316	221206	231128	220411	220430	220128	220519	220328	230116	221028	220311	221202
16	230517	230722	221225	220109	231012	231126	230701	221019	220803	230407	220504	220103	221225
17	220109	221105	221025	220624	220709	230709	220716	230221	231123	220103	220302	230806	220902
18	230910	230517	220224	220713	220728	230416	230716	230624	230515	220310	230704	231028	220912
19	220103	231117	220808	220908	220812	231221	220416	221202	231205	231006	230120	221028	220617
20	221025	230704	230404	220120	230206	220402	230512	220707	220601	230903	230605	231128	221103
21	231218	230913	230126	220201	220918	230511	220311	220830	221116	220718	220727	221016	220910
22	220722	220307	231229	220618	220129	221120	220926	230827	231218	221012	220616	231011	220917
23	221116	221223	230704	220926	230805	230722	220223	221003	221115	220314	230108	230418	220808
24	220604	230319	220121	230928	230529	231202	230217	231030	220717	220411	220113	220626	220328

2.2 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱

利用 2012 版中药色谱指纹图谱相似度评价系统对 24 批小儿伤科泡腾颗粒样品基峰离子 (BPI) 色谱图进行多点校正后自动峰匹配, 时间窗为 3 s, 随机设定 24 号样品为参照, 其余 23 批基准样品指纹图谱相似度分别为 0.904、0.974、0.908、0.921、0.931、0.904、0.927、0.938、0.969、0.931、0.931、0.976、0.972、0.922、0.959、0.973、0.972、0.919、0.956、0.901、0.917、0.969、0.972, 样品相似度分布区间 0.901~0.976。

2.3 小儿伤科泡腾颗粒共有峰特征参数鉴定

小儿伤科泡腾颗粒总离子流图分析结果显示, 共鉴定出 18 个共有峰 (图 1)。与对照品进行比对验证, 鉴别明

确 12 种化合物: (+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、赤霉素 A4、白桦脂酸、植物甾醇、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱, 见表 2。

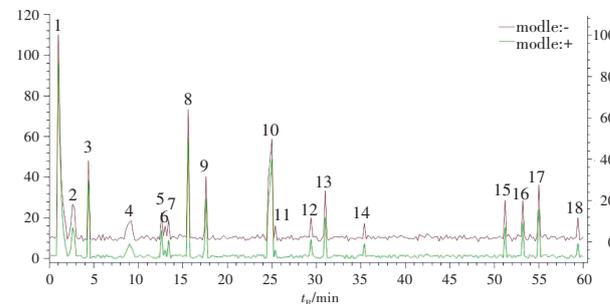


图 1 小儿伤科泡腾颗粒共有峰的鉴定

表 2 12 种鉴定化合物的基本信息

峰号	t_R /min	m/z	中文名称	英文名称	MOL 编号	分子式	CAS 号	$\delta \times 10^{-6}$	加和峰形式	来源药材
2	2.59	367	(+)-荷包牡丹碱	(+)-biccuculline	MOL000791	$C_{20}H_{17}NO_6$	485-49-4	-1.65	$^+H, ^+H-CHO$	延胡索 ^[7-8]
3	4.34	427	齐墩果酸	alpha-sitosterol	MOL001323	$C_{30}H_{50}O$	474-40-8	-0.44	^+H	桃仁 ^[9-10]
4	9.06	483	1182-94-1	1182-94-1*	MOL000285	$C_{31}H_{48}O_3$	1182-94-1	-1.69	$^+H-CHO, ^+H-glc-CH_3, ^+H_2OH, ^+H-glc$	茯苓 ^[9,11]
5	12.57	346	赤霉素 A4	gibberellin a44	MOL001351	$C_{20}H_{26}O_5$	36434-15-8	0.84	^-e	桃仁 ^[9-10]
8	15.57	457	白桦脂酸	mairin	MOL000211	$C_{30}H_{48}O_3$	472-15-1	0.66	$^+H, ^+H-glc-CH_3$	牡丹皮 ^[12]
9	17.49	413	植物甾醇	stigmasterol	MOL000449	$C_{29}H_{48}O$	83-48-7	-0.82	^+H-glc	红花 ^[10]
11	24.91	413	硫酸黄连碱	coptisine	MOL001458	$C_{19}H_{14}NO_4$	3486-66-6	0.42	^+H-CHO	延胡索 ^[7-8]
12	29.39	457	T25789	melianone	MOL002047	$C_{30}H_{46}O_4$	6553-27-1	0.95	^+H-CHO	川楝子 ^[13-14]
13	31.03	462	芍药新苷	lactiflorin	MOL001921	$C_{23}H_{26}O_{10}$	88623-95-4	2.50	^+H_2OH	赤芍 ^[15-16]
14	35.42	333	二氢血根碱	dihydrosanguinarine	MOL001463	$C_{20}H_{15}NO_4$	3606-45-9	-1.11	$^+H-glc-CH_3$	延胡索 ^[7-8]
15	51.16	623	人参皂苷 Rh2	ginsenoside Rh2	MOL005344	$C_{36}H_{62}O_8$	78212-33-2	-1.25	^+H	三七 ^[17]
16	53.22	320	盐酸异黄连碱	pseudocoptisine chloride	MOL004225	$C_{19}H_{14}ClNO_4$	30044-78-1	0.63	^-e	延胡索 ^[7-8]

注: * (2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta(a)phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid

2.4 小儿伤科泡腾颗粒虚拟分子筛选

12 种成分与 DKK1 对接虚拟分子筛选结果显示, (+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、硫酸黄连碱、

T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱 9 种化合物筛选为小儿伤科泡腾颗粒的潜在 Q-Marker, 见表 3。

表 3 小儿伤科泡腾颗粒虚拟分子筛选参数

化合物	结合能/(kJ/mol)	氢键结合位点	疏水键游离端点
(+)-荷包牡丹碱	-21.45	Ser/C-N-G ⁺	Cys1/Cys2-β
齐墩果酸	-15.65	Cys2	Thr156
1182-94-1	-18.58	Cys1/C-N-G ⁺	-
硫酸黄连碱	-19.95	Cys2-β	Thr124
T25789	-17.56	Cys2	Gln116
芍药新苷	-22.53	Cys1/Cys2	-
二氢血根碱	-38.25	Cys1	Tyr159
人参皂苷 Rh2	-39.88	Cys2β4	His147
盐酸异黄连碱	-19.19	Cys1	Cys2-Thr107

注:Ser 为丝氨酸;C-N-G⁺ 为 DKK1 C-N 端糖基化结合位点;Cys 为半胱氨酸;Cys2β4 为半胱氨酸 4 号 β 折叠片段;Thr 为苏氨酸;Gln 为谷氨酰胺;His 为组氨酸

3 讨论

骨折作为儿童常见的创伤性疾病,可发生于儿童各年龄段,男童发生率高于女童,常伴软组织挫伤、皮下淤血、缺血性肌挛缩等并发症,如无妥当、及时处理将严重影响预后^[18]。“小儿伤科方”作为四川省骨科医院特色协定方,依据桃红四物汤加减经典方剂拟定,临床一线实践结果证实其在治疗儿童闭合性骨折愈合、骨性关节炎等方面成效显著^[19]。然而,泡腾颗粒制剂有效成分一致性及潜在 Q-Marker 等信息报道较少^[20],影响药物推广及进一步机制研究进度。有研究^[21-24]表明,儿童骨折后骨重塑进程是预后的关键因素,DKK1 可通过抑制 Wnt 信号通路拮抗新骨形成,是影响骨代谢稳态及新骨密度的关键分子。因此,本研究对我院不同批次制备的小儿伤科泡腾颗粒原药材进行随机组合,通过 UPLC-Q-TOF-MS 方法确定药物关键成分,筛选有效成分并进行鉴定。以伊班膦酸钠为阳性对照,骨细胞 DKK1 为分子虚拟结合靶点,筛选小儿伤科泡腾颗粒差异性成分并建立潜在的小儿伤科泡腾颗粒 Q-Marker 靶标集合。

本研究结果显示,24 批次小儿伤科泡腾颗粒样品指纹图谱相似度分布区间为 0.901~0.976,提示 24 批次小儿伤科泡腾颗粒样品质量无有效成分差异。小儿伤科泡腾颗粒总离子流图分析显示,共鉴定出 18 个共有峰,与对照品进行比对验证,鉴别明确 12 种化合物:(+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、赤霉素 A4、白桦脂酸、植物甾醇、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱。该 12 种化合物主要来源于延胡索、桃仁、茯苓、牡丹皮、红花、川楝子、赤芍、三七 8 种药物。在与 DDK1 蛋白酶的配体-蛋白体系稳定性研究中,发现 12 种差异性成分与伊班膦酸钠药物作用靶点相似,无法完全适配 DDK1 蛋白酶结合位点。为排除 Q-Marker 假阳性事件,测定 DDK1 自由结合能为 -14.956 kJ/mol。虚拟分子筛选结果显示,(+)-荷包牡丹碱、齐墩果酸、1182-94-1、硫酸黄连碱、T25789、芍药新苷、二氢血根碱、人参皂苷 Rh2、盐酸异黄连碱 9 种化合物的结合能均 < -15.0 kJ/mol。既往报道结果显示,(+)-荷包牡丹碱可有效抑制卡巴胆碱(CCh)诱发的小鼠离体海马 CA3 区 γ 振荡^[25],具备痛觉阈值抑制、延缓疼痛等作用,在对抗大鼠束旁核痛兴奋神经元电活动方面效果明显,具备良好的镇痛效果;齐墩果酸具有通过

激活 BMP-SMAD 信号通路启动铁过载机制抑制骨质疏松进程^[26];1182-94-1(茯苓多糖)促进 MC3T3-E1 成骨细胞碱性磷酸酶上调发挥抗骨质疏松症^[27];硫酸黄连碱可显著促进软骨细胞转化生长因子 β-1 mRNA 基因表达,从而促进软骨分化及修复,也可以作用于甲状腺激素信号通路、缺氧诱导因子 1 信号通路发挥活血化瘀作用,进一步抑制股骨头坏死^[28];川楝子内有效活性成分 T25789 可抑制破骨细胞活性组份破坏,具备抗肿瘤作用、镇痛抗炎作用;芍药苷(PF)对前成骨细胞凋亡抑制效果显著^[29],被广泛应用于骨质疏松症、骨肿瘤及骨代谢修复领域^[30];二氢血根碱、盐酸异黄连碱是延胡索主要药物成分,可以显著激活丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)、白细胞介素-6(IL-6)和 κB 抑制因子激酶 β(IKKB)等关键靶点,抑制成骨细胞代谢性破坏,发挥免疫调控及抑制炎症的作用^[31];人参皂苷 Rh2 可以通过 OPG/RANKL 通路增强骨强度及骨量并显著促进和增加骨髓间充质干细胞活性及数量^[32],有效加速骨折后骨质恢复进程。上述分子均对骨细胞代谢存在调控作用,因而可作为潜在 Q-Marker。

综上所述,小儿伤科泡腾颗粒具备促进儿童骨折修复、维持骨代谢稳态等药理学分子机制,具体调控靶点及通路验证仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 杨沙,尹小娟,温慧敏,等. 小儿伤科方与小儿伤科颗粒对肱骨髁上骨折患儿依从性的影响对比[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(12): 52-55.
- [2] REN J L, ZHANG A H, KONG L, et al. Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine [J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153165. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153165.
- [3] MENG F, FAN L, SUN L, et al. Serum biomarkers of the calcium-deficient rats identified by metabolomics based on UPLC/Q-TOF MS/MS [J]. Nutr Metab (Lond), 2020, 17(1): 99.
- [4] JIN H, WANG B, LI J, et al. Anti-DDK1 antibody promotes bone fracture healing through activation of β-catenin signaling [J]. Bone, 2015, 71: 63-75.
- [5] 郭家良. 局部应用伊班膦酸钠复合胶原蛋白海绵对去势大鼠股骨骨折愈合的影响[D]. 河北医科大学, 2017.
- [6] YANG W, ZHANG Y, WU W, et al. Approaches to establish Q-Markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(4): 439-446.
- [7] 吴其国,刘晴,官子静,等. 基于网络药理学的延胡索镇痛活性作用研究[J]. 宜春学院学报, 2022, 44(6): 18-24.
- [8] 陈章美,夏中尚,邓家刚,等. 基于数据挖掘中药复方治疗下肢骨折用药规律探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 191-195.
- [9] 董航,潘美均,黄嘉华,等. 基于网络药理学的血府逐瘀汤治疗外伤性骨折初期的分子机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(9): 988-995.
- [10] 梁子毅,陈心敏,林梓凌,等. 基于网络药理学的“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折的作用机制探究[J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 28-36.
- [11] 许展仪.“白术-茯苓”药对治疗膝骨关节炎的“中药-成分-靶点”调控网络研究[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(16): 48-53.

- [12] 孙敬辉, 王承龙. 牡丹皮地骨皮治骨蒸之理探析[J]. 中医基础医学杂志, 2017, 23(10): 1461.
- [13] 张维方, 张强, 贾豪, 等. 经典名方一贯煎 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(12): 2169-2178.
- [14] 李海波, 马森菊, 石丹枫, 等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(15): 4059-4074.
- [15] 孙诗艺, 颜炎, 吴子轩, 等. 基于网络药理学和分子对接技术分析健脾活骨方治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1357-1365.
- [16] 王方园, 王栋, 孔宪斌, 等. 基于网络药理学和分子对接研究丹参-赤芍药对治疗结肠直肠癌的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(18): 5731-5741.
- [17] 熊贤梅, 马立琼, 李世杰, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨三七治疗骨折的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(12): 1684-1693.
- [18] 儿童创伤急救早期处理专家共识组. 儿童创伤急救早期处理专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(5): 377-383.
- [19] 温慧敏, 尹小娟, 杨沙, 等. 小儿伤科方配方颗粒、泡腾颗粒的急性毒性和亚慢性毒性试验[J]. 四川中医, 2019, 37(11): 50-53.
- [20] 温慧敏, 尹小娟, 杨沙, 等. 小儿伤科泡腾颗粒剂的制备及处方优化[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(11): 1303-1305.
- [21] CHOI R B, ROBLING A G. The Wnt pathway: an important control mechanism in bone's response to mechanical loading [J]. Bone, 2021, 153: 116087. doi: 10.1016/j.bone.2021.116087.
- [22] 罗娟, 熊丰. 儿童青少年骨量累积相关基因研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(6): 58-62.
- [23] PANTELI M, VUN J S H, POUNTOS I, et al. Biological and molecular profile of fracture non-union tissue: a systematic review and an update on current insights [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(3): 601-623.
- [24] ESTRADA K, STYRKARSDOTTIR U, EVANGELOU E, et al. Genome-wide Meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture [J]. Nat Genet, 2012, 44(5): 491-501.
- [25] 高明伟, 张树卓, 苏瑞斌. 2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺对卡巴胆碱诱导的小鼠离体海马 CA3 区 γ 振荡的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(2): 91-97.
- [26] 肖建鹏. 基于网络药理学和 PK-PD 结合模型阐释酒女贞子抗骨质疏松增效机理[D]. 江苏镇江: 江苏大学, 2022.
- [27] 王强, 于霞, 张立清, 等. “土茯苓-薏苡仁”药对治疗骨性关节炎的网络药理学分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(5): 14-18.
- [28] 辛鹏飞, 柯梦楠, 张海涛, 等. 活血化痰中药治疗股骨头坏死共同作用机制的网络药理学数据[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2727-2733.
- [29] 裴世杰, 罗淦, 汤样华, 等. 芍药苷及芍药苷-6-氧-苯磺酸酯在骨伤科疾病中的应用进展[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(5): 864-867.
- [30] 杨立宇, 郭然, 牟帅, 等. 芍药苷促进小鼠成骨分化抗骨质疏松作用的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1742-1748.
- [31] 林紫微, 杨菲, 黄天一, 等. 芍药苷干预成骨细胞凋亡抗骨质疏松作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 426-431.
- [32] 周英, 郭东贵, 王慧娟, 等. 川楝子抑制破骨细胞活性组份的研究[J]. 中药材, 2009, 32(9): 1433-1435.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-07-27 修回日期:2023-08-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.003

· 论著 ·

儿童青少年慢性疾病用药自我管理评估工具的循证评价

李丹, 杨亚亚, 俞丹, 杨春松 (四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

[摘要]目的:系统评价儿童青少年慢性疾病(慢病)用药自我管理评价工具的现状,为保障儿童青少年慢病患者的治疗效果提供循证医学证据。**方法:**系统检索 PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CBM、CNKI、维普和万方等国内外数据库,检索时限为建库至 2023 年 3 月,纳入儿童慢性疾病用药自我管理评价工具的文献。采用描述性方法对结果进行分析。**结果:**针对疾病类型共纳入 16 篇文献,43.75%(7/16)为糖尿病自我管理量表、18.75%(3/16)为儿童哮喘自我管理量表、12.50%(2/16)为青少年通用自我管理量表、6.25%(1/16)为儿童胰岛素治疗自我管理量表、6.25%(1/16)为儿童癫痫用药自我管理量表。25.00%(4/16)量表设计有理论依据和中文版。纳入的量表领域为 1~8(3.69±1.74)个,量表条目为 14~52(27.81±10.24)个。纳入量表中,用药管理条目缺乏,主要包括遵医嘱用药、调整药物剂量、药物不良反应、服药的方便性和服药责任感等内容。**结论:**目前我国缺乏自主开发的儿童青少年慢性疾病用药管理评价工具,评价工具角度单一,缺乏个人、家庭、医疗系统和社会不同层面的整合,建议开发与验证适用于我国儿童青少年慢性疾病患者的自我管理评价工具,为临床实施自我管理计划提供参考。

[关键词] 癫痫; 儿童青少年; 自我管理; 评价工具; 循证评价

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0010-05

基金项目:四川省科技计划项目(重点研发项目),编号 2020YFS0035;四川省干部保健科研项目(普及应用项目),编号川干研 2022-1702。

作者简介:李丹(1982.10-),女,大学本科,主管护师,主要从事儿科护理工作,E-mail: 877081400@qq.com。

通信作者:杨春松(1986.05-),男,博士,副主任药师,主要从事循证药学、药物流行病学工作,E-mail: Yangchunsong_123@126.com。