

基于HPLC法和网络药理学初步分析咳露口服液多指标成分与镇咳作用机制



贺敬霞^{1, 2}, 许刚², 张笑笑², 龚德玲¹, 刘扬扬¹, 王晓梅²

1. 陕西国际商贸学院药学院 (陕西咸阳 712042)

2. 陕西步长制药有限公司 (西安 710075)

【摘要】目的 建立同时测定咳露口服液中多指标成分的HPLC分析方法, 并基于网络药理学初步探讨其镇咳作用机制。**方法** 采用HPLC法同时测定咳露口服液中麻黄、甘草、黄芩3味药材来源的9种成分(2种麻黄碱类与7种黄酮类)含量, 并考察转移率。利用SwissTargetPrediction、TTD等数据库筛选咳露口服液活性成分与疾病的作用靶点, 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络, 并进行基因本体(GO)功能富集与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 所建立的HPLC方法可同时测定9种成分含量, 方法学验证结果良好, 各成分间无干扰。从药材到制剂, 千层纸素A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷的转移率最高(67.42%), 而盐酸麻黄碱、黄芩素、芹糖异甘草苷、汉黄芩素的转移率均低于20%。网络药理学分析筛选出槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素等关键活性成分, 其可能通过作用于肿瘤抑制蛋白53、蛋白激酶Bα、肿瘤坏死因子、信号转导与转录激活因子3等核心靶点, 调节白细胞介素-17信号通路、辅助性T细胞17分化等信号通路来发挥镇咳作用。**结论** 本研究建立的分析方法稳定可靠, 可用于咳露口服液的质量控制。初步研究显示其镇咳作用具有多成分、多靶点、多通路的特点, 为后续深入的作用机制研究与临床开发提供了依据。

【关键词】 咳露口服液; 网络药理学; 镇咳; 多指标成分; 高效液相色谱法; 作用机制

【中图分类号】 R927.2; R285

【文献标识码】

Preliminary analysis of the multi-index components determination and antitussive mechanism of Kelu oral liquid by HPLC and network pharmacology

HE Jingxia^{1,2}, XU Gang², ZHANG Xiaoxiao², GONG Deling¹, LIU Yangyang¹, WANG Xiaomei²

1. School of Pharmacy, Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xianyang 712042, Shaanxi Province, China

2. Shaanxi Buchang Pharmaceutical Limited Company, Xi'an 710075, China

Corresponding author: HE Jingxia, Email: 1961701839@qq.com

【Abstract】Objective To establish an HPLC analysis method for simultaneous determination of multiple components in Kelu oral liquid and to investigate its antitussive mechanism based on network pharmacology. **Methods** An HPLC method was developed to simultaneously determine the content of nine components (two ephedrine alkaloids and seven

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604052

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2025SF-YBXM-111、2025SF-YBXM-112、2025SF-YBXM-267); 陕西省创新能力支撑计划 (2025JC-GXPT-024)

通信作者: 贺敬霞, 硕士, 副主任药师, Email: 1961701839@qq.com

flavonoids) derived from three medicinal materials (*Ephedra sinica*, *Licorice* and *Scutellaria baicalensis*) in Kelu oral liquid, and the transfer rate was investigated. Potential targets of the active ingredients in Kelu oral liquid associated with diseases were screened using the Swiss Target Prediction and TTD databases. A "drug-ingredient-target-disease" network was constructed, and GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analyses were performed. **Results** The established HPLC method allowed for the simultaneous determination of all nine components. Methodological validation results were satisfactory, with no interference observed between the components. The diversion rate of oroxylin A-7-O- β -D-glucuronide from the raw materials to the preparation was the highest (67.42 %), while the diversion rates of baicalin, baicalein, liquiritin apioside, and wogonin were all below 20 %. Network pharmacological analysis identified key active ingredients such as quercetin, luteolin, kaempferol, and wogonin. These components are likely to exert antitussive effects by acting on core targets including tumor suppressor protein 53 (TP53), protein kinase B α (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), thereby regulating signaling pathways such as interleukin-17 signaling pathway and Th17 cell differentiation. **Conclusion** The developed analytical method is stable, reliable, and suitable for the quality control of Kelu oral liquid. The antitussive effect of the preparation involves multiple components, targets, and pathways, providing a foundation for further in-depth investigation of its mechanism and clinical development.

【Keywords】 Kelu oral liquid; Network pharmacology; Antitussive; Multi-index components; HPLC; Mechanism

咳嗽是人体的一种生理性反射，中医中分为“咳嗽”“久咳”“顽咳”，若长期持续，将对呼吸系统造成负担，严重影响生活质量^[1]。咳嗽在临床上十分常见，尤其多见于儿童群体。有研究表明神经源性、变应性、感染性炎症的气道炎症、氧化应激、瞬时受体电位通路激活等参与了咳嗽的发展过程^[2]。其病因复杂，且易受环境因素影响，临床诊断存在一定困难，致使多数患者常自行选用镇咳药或抗菌药物治疗，效果却不尽理想^[3]。随着对咳嗽病因、病理机制及诊疗策略的深入研究，相关治疗药物领域近年来发展迅速。在此背景下，咳露口服液的研发与应用，为咳嗽的临床治疗提供了新的重要选择。

咳露口服液具有止咳、平喘功效，组方中川贝母为君药，清热润肺、化痰止咳、散结开郁，主清肺燥、治久咳燥咳，枇杷叶、紫菀、麻黄三药辅助君药，宣肺、清肺、化痰、平喘兼顾，黄芩、罂粟壳、薄荷脑为佐药加强治疗作用，甘草为使药调和诸药。各药材间通过宣肺清热、辛开苦降、调和气机相互配伍，从而发挥化痰、止咳、平喘之效。现代研究证实，咳露口服液含有盐酸麻黄碱、吗啡、黄芩苷、甘草苷、甘草酸等化学成分^[4-7]。在临床上其镇咳、祛痰、缓解气道痉挛作用显著，可用于变异性哮喘、顽固性咳

嗽等^[8-9]。处方中川贝母、麻黄、黄芩、甘草等药材依照君臣佐使配伍原则相互协同增效，是咳露口服液发挥药效的关键。为弥补传统单一成分质控的局限性，本研究建立可同步测定制剂内多种活性成分的分析方法，囊括组方核心药味特征指标，旨在为该制剂多指标质量评价与质控标准建立提供方法依据。同时借助网络药理学筛选活性成分潜在作用靶点与调控通路，阐释咳露口服液“多成分、多靶点、多通路”的镇咳作用机制，揭示中药复方君臣佐使配伍的科学内涵，为其“宣肺止咳”的传统功效提供现代药理学佐证。本研究整合基于HPLC法的成分检测与网络药理学分析，厘清核心药效物质、作用靶点及信号通路的内在关联，锁定影响临床疗效的关键物质基础，为该制剂二次研发、临床疗效提升及同类中药复方研究提供参考借鉴。

1 仪器与试药

1.1 主要仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪 (UV 检测器, 美国 Waters 公司); TE124S 分析天平 (德国赛多利斯公司); QUINTIX2102-ICN 电子天平 (德国赛多利斯公司); KUDOU 高效数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); Merck Milli-Q 纯水

仪(默克化工技术上海有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

对照品黄芩素(批号: 11595-202309, 纯度 $\geq 98.5\%$)、黄芩苷(批号: 110715-202223, 纯度 $\geq 93.3\%$)、汉黄芩素(批号: 111514-202207, 纯度 $\geq 99.06\%$)、汉黄芩苷(批号: 112002-202303, 纯度 $\geq 99.06\%$)、异甘草苷(批号: MVST-24111310, 纯度 $\geq 99.31\%$)、盐酸麻黄碱(批号: 171241-202310, 纯度 $\geq 99.8\%$)、盐酸伪麻黄碱(批号: 171237-202211, 纯度 $\geq 99.8\%$)均购自中国食品药品检定研究院;对照品千层纸素A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷(以下简称“千层纸素A苷”,批号: DSTDQ004001, 纯度 $\geq 98\%$)、芹糖异甘草苷(批号: DST241028-166, 纯度 $\geq 98\%$)购自乐美天医药德思特生物有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯;磷酸、甲醇为分析纯;咳露口服液(陕西步长制药有限公司,批号: 250207);薄荷脑(黄山天目薄荷药业有限公司,批号: X241017);川贝母(批号: 20230402)、枇杷叶(批号: 20240612)、紫菀(批号: 20250312)、麻黄(批号: 20230401)、黄芩(批号: 20221101)、罂粟壳(批号: 20250415)、甘草(批号: 20250728)购自兴盛德中药饮片有限公司,上述药材经陕西步长制药有限公司王二欢副教授鉴定,均符合《中国药典》2025年版相关规定。

2 方法与结果

2.1 咳露口服液多指标成分测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱为Agilent XDB-C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5.0 μ m);流动相为甲醇(A)-0.1%磷酸水溶液(含0.1%三乙胺)(pH $\approx$ 2.60)(B),梯度洗脱(0~14 min, 8% A; 14~15 min, 8%~40% A; 15~35 min, 40% A; 35~40 min, 40%~50% A; 40~45 min, 50% A; 45~55 min, 50%~70% A; 55~60 min, 70%~8% A;柱温: 30 $^{\circ}$ C;流速: 1.0 mL/min;进样量: 10 μ L;检测波长: 通道A, 0~25 min, 210 nm; 25.01~60 min, 280 nm;通道B, 354 nm;其中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱210 nm,黄芩苷、千层纸素A苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷280 nm,芹糖异甘草苷、异甘草苷354 nm。HPLC色谱图见图1。

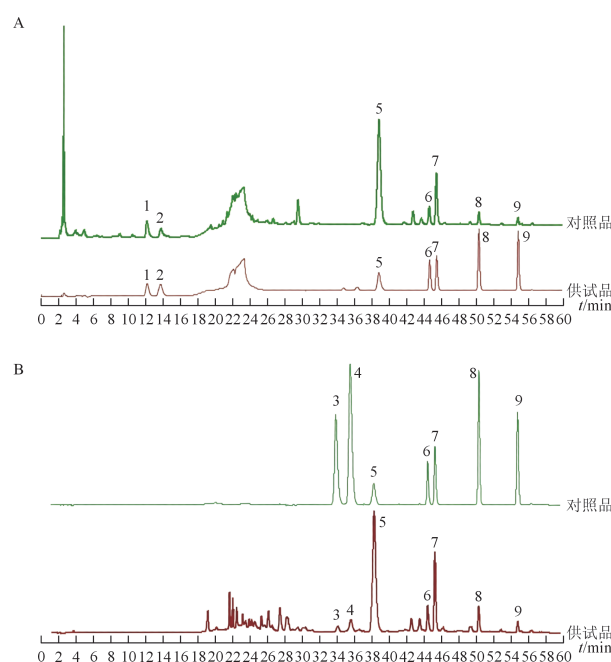


图1 咳露口服液HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatogram of Kelu oral liquid

注: A. 210 nm、280 nm; B. 354 nm; 1. 盐酸麻黄碱, 2. 盐酸伪麻黄碱, 3. 芹糖异甘草苷, 4. 异甘草苷, 5. 黄芩苷, 6. 千层纸素A苷, 7. 汉黄芩苷, 8. 黄芩素, 9. 汉黄芩素。

2.1.2 溶液的制备

对照品溶液:精确称定盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、芹糖异甘草苷、异甘草苷、黄芩苷、千层纸素A苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷对照品适量,加入甲醇定容至刻度,超声助溶,分别配制成浓度为545.000、602.792、489.020、462.387、500.628、532.140、591.000、521.000、517.440 μ g/mL的对照品溶液。

供试品溶液:取咳露口服液1 mL,置于5 mL量瓶中,加甲醇稀释并定容至刻度线,摇匀,过滤,备用。

中间体溶液:依据咳露口服液国家药品标准[WS-11419(ZD-1419)-2002-2013Z]^[10],取川贝母10 g、枇杷叶50 g、紫菀50 g、麻黄100 g、黄芩50 g、罂粟壳60 g、甘草50 g、薄荷脑0.3 g,麻黄采用水蒸气蒸馏1 h,收集蒸馏液及药液;药渣与除薄荷脑外的6味药材,加水煎煮2次,第1次10倍量水2 h,第2次10倍量水1.5 h,合并2次煎液并滤过,滤液与蒸馏液提取后的药液合并,浓缩至相对密度1.10~1.15(60 $^{\circ}$ C)的清膏,加入乙醇使醇含量达60%,静置24 h后滤过,滤液回收乙醇并浓缩至相对密度1.20~1.25(60 $^{\circ}$ C)的清膏,加入上述蒸馏液与薄荷脑,即得。

制剂水煎液：按上述中间体溶液制备方法制备清膏后，加入蜂蜜 50 g、蔗糖与苯甲酸钠各 100 g，煮沸、静置，滤过，加入蒸馏液与薄荷脑，并加水至 1 000 mL，即得。

阴性样品溶液：参照制剂水煎液，分别制备不含麻黄、黄芩、甘草的 3 种阴性溶液。

药材溶液：参照《中国药典》2025 年版^[11]方法制备①黄芩饮片供试品溶液，其中黄芩苷不得少于 8.0%；②麻黄药材供试品溶液，其中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱总量不少于 0.80%；③甘草饮片供试品溶液，其中甘草苷不得少于 0.50%，甘草酸不得少于 2.0%。

2.1.3 方法学验证

(1) 专属性考察：按照“2.1.2”项下方法制备阴性样品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样分析，HPLC 色谱图见图 2。盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱来源于麻黄，且其他药材对这 2 种成分无干扰，芹糖异甘草苷、异甘草苷来源于甘草，且其他药材对这 2 种成分无干扰；黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素来源于黄芩，且其他药材对这 5 种成分无干扰。

(2) 标准曲线的制备：分别精确吸取各对照品溶液适量，置于量瓶内，加入甲醇稀释并定容至刻度，摇匀后得到系列线性对照品溶液，在“2.1.1”项下色谱条件下进样分析，以峰面（Y）为纵坐标、浓度（X， $\mu\text{g/mL}$ ）为横坐标进行线性回归，计算回归方程，结果见表 1。测定得 r 值范围 0.999 1~0.999 9，表明各成分在一定浓度范围内线性良好。

(3) 精密度试验：精确吸取各对照品（按出峰顺序分别为 54.500，60.279，48.902，46.239，50.063，53.514，59.100，52.100，51.744 $\mu\text{g/mL}$ ）并混合均匀，在“2.1.1”色谱条件下连续进样 6

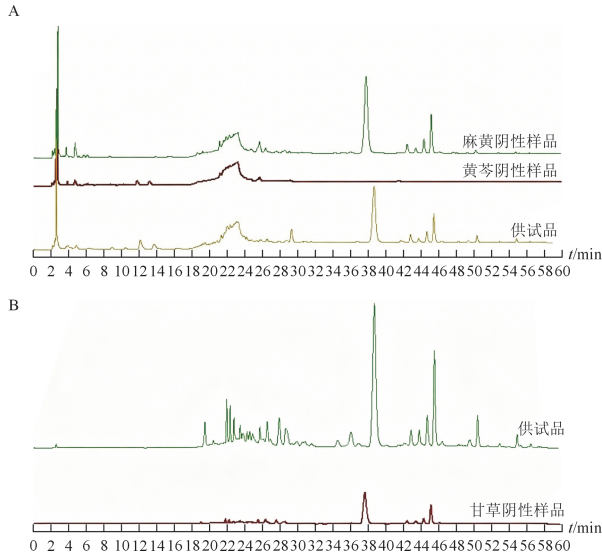


图 2 专属性分析色谱图

Figure 2. Specificity analysis chromatogram

注：A. 210、280 nm；B. 354 nm。

次，分别计算 9 种成分峰面积的 RSD 为 0.98%~1.20%，均低于 2%（ $n=6$ ），结果表明仪器精密度良好。

(4) 稳定性试验：按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”色谱条件下，分别于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样，测定 9 种成分的峰面积，计算 RSD 得 1.08%~2.72% 均低于 3%（ $n=8$ ），表明样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

(5) 重复性试验：取咳露口服液，按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1.1”色谱条件下检测，测得盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、芹糖甘草苷、异甘草苷、黄芩苷、千层质素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素 9 种成分平均含量分别为 422.973、235.618、18.121、42.157、2008.123、227.291、491.860、66.796、39.857 $\mu\text{g/mL}$ ， RSD 为 1.86%~2.88%，均小于 3%（ $n=6$ ），表明该方法重复性良好。

表 1 9 种指标成分的标准曲线方程及线性范围

Table 1. Standard curves and linear ranges of 9 index components

对照品	回归方程	浓度范围 ($\mu\text{g/mL}$)	r
盐酸麻黄碱	$Y=21\ 071X-27\ 991$	4.360~109.000	0.999 5
盐酸伪麻黄碱	$Y=21\ 615X-990.5$	2.411~60.279	0.999 5
芹糖异甘草苷	$Y=25\ 165X-2\ 697.2$	0.925~23.119	0.999 1
异甘草苷	$Y=39\ 057X-15\ 512$	0.978~24.451	0.999 4
黄芩苷	$Y=35\ 265X-159\ 288$	20.027~500.628	0.999 5
千层纸素 A 苷	$Y=29\ 412X+9\ 229.3$	2.129~53.214	0.999 9
汉黄芩苷	$Y=36\ 679X+9\ 342.4$	5.174~129.360	0.999 4
黄芩素	$Y=54\ 078X+23\ 563$	2.364~39.100	0.999 3
汉黄芩素	$Y=54\ 867X+10\ 137$	2.084~52.100	0.999 4

(6) 加样回收率试验: 取已知含量的咳露口服液 0.5 mL 6 份, 按照出峰顺序依次分别精密加入 254.000、120.558、15.893、41.615、801.091、125.171、254.800、76.830、36.470 μg 相应对照品, 分别精密加入相应对照品溶液, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”色谱条件下测定, 计算加样回收率。结果平均回收率为 98.56%~103.16%, RSD 为 0.76%~2.45%, 均小于 3% ($n=6$), 说明该方法准确度良好。

2.1.4 含量测定结果与转移率传递研究

按“2.1.2”项下方法制备咳露口服液水煎液

和各药材的供试品溶液, 在“2.1.1”项下色谱条件进行分析, 测定咳露口服液中 9 种成分含量, 结果见表 2。麻黄、黄芩药材中的主要成分含量均达到《中国药典》2025 年版要求。在传递过程中, 中间体至成品制剂各成分转移率均大于 60%, 药材至中间体、制剂的转移率偏低。其中千层纸素 A 苷从药材到制剂的转移率最高, 达 67.42%, 黄芩苷、汉黄芩苷从药材到制剂的转移率分别为 39.13%、46.85%, 而黄芩素、汉黄芩素从药材到制剂的转移率仅分别为 14.18%、16.53%。

表 2 咳露口服液主要成分含量与转移率测定结果

Table 2. Contents and transfer rates of main components in Kelu oral liquid

药材/饮片	成分	含量 (mg/g)			转移率 (%)		
		制剂	中间体	药材	药材→中间体	中间体→制剂	药材→制剂
麻黄	盐酸麻黄碱	2.136	3.469	13.643	25.43	61.58	15.66
	盐酸伪麻黄碱	2.325	2.801	9.667	28.97	82.99	24.05
甘草	芹糖异甘草苷	0.368	0.581	2.055	28.27	63.34	17.91
	异甘草苷	0.606	0.713	1.734	41.12	85.00	34.95
黄芩	黄芩苷	41.214	50.109	105.339	47.57	82.25	39.13
	千层纸素 A 苷	4.644	5.133	6.888	74.52	90.47	67.42
	汉黄芩苷	9.988	11.323	21.317	53.12	88.21	46.85
	黄芩素	0.704	0.855	4.964	17.22	82.34	14.18
	汉黄芩素	0.217	0.321	1.313	24.45	67.60	16.53

2.2 咳露口服液镇咳作用机制分析

2.2.1 咳露口服液成分及靶点预测

结合以上化学成分, 同时查阅现有各单味药材文献报道的止咳活性物质, 剔除不同药材间重复的共有化合物后, 最终得到 42 种活性成分, 将上述成分名称批量录入 PubChem 数据库, 格式转换为 SMILES, 在 SwissTargetPrediction (<https://www.swisstargetprediction.ch/>)、Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、STITCH (<https://stitch.embl.de/>) 等数据库^[12] 获取成分相关靶点, 删除共同靶点, 共获得 424 个药物靶点。

2.2.2 咳嗽相关靶点获取

使用 DisGeNet (<https://www.disgenet.org/>)、Genecards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库^[13] 以“cough”为关键词进行检索, 获得疾病作用靶点, 合并删除相同靶点, 共获得 748 个咳嗽相关靶点。

2.2.3 咳露口服液-咳嗽共同靶点筛选

将咳露口服液活性成分靶点与咳嗽相关靶点

导入 Venny 2.1 软件制图平台, 取交集获得 84 个共同靶点, 见图 3。

2.2.4 “咳露口服液-活性成分-靶标-咳嗽”可视化网络构建

将咳露口服液活性成分和药物-疾病共同靶点输入 Cytoscape 3.10.3 软件, 构建可视化网络图^[14] 见图 4, 化学成分度值见表 3。

2.2.5 蛋白-蛋白相互作用网络构建及筛选核心基因

将药物-疾病共同靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>) 中, 设定“Homo sapiens”, 交互

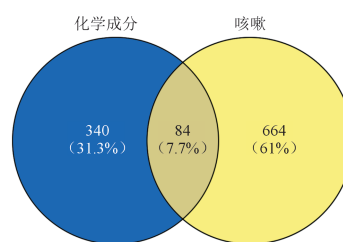


图 3 共同靶点韦恩图

Figure 3. Venn diagram of common targets

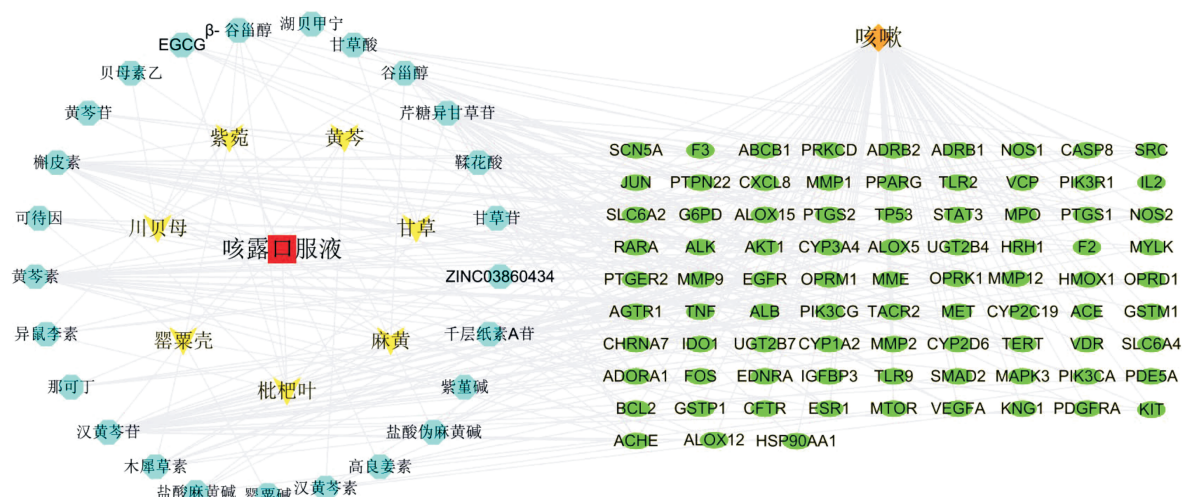


图4 药物-成分-靶点-疾病相互作用的网络图

Figure 4. Network diagram of drug-component-target-disease interactions

表3 有效活性成分分析结果

Table 3. Results of effective active ingredients

化学成分	度值	紧密中心性	介数中心性	来源
汉黄芩苷	27	0.419	0.041	黄芩
芹糖异甘草苷	26	0.416	0.044	甘草
黄芩素	25	0.405	0.031	黄芩
槲皮素	24	0.405	0.052	紫菀、枇杷叶、麻黄、甘草
甘草苷	15	0.364	0.013	甘草
千层纸素 A 苷	13	0.364	0.013	黄芩
谷甾醇	12	0.367	0.020	麻黄、川贝母
木犀草素	8	0.353	0.007	紫菀、麻黄
β-谷甾醇	7	0.362	0.011	麻黄、枇杷叶、川贝母、紫菀
鞣花酸	7	0.345	0.005	枇杷叶
可待因	6	0.337	0.007	罂粟壳
盐酸伪麻黄碱	6	0.339	0.003	麻黄
异鼠李素	5	0.341	0.003	紫菀、枇杷叶
表没食子儿茶素没食子酸酯	5	0.339	0.003	枇杷叶
高良姜素	4	0.337	0.002	紫菀
那可丁	4	0.333	0.004	罂粟壳
盐酸麻黄碱	4	0.339	0.001	麻黄
甘草酸	4	0.330	0.001	甘草
黄芩苷	4	0.335	0.001	黄芩
ZINC03860434	3	0.330	0.002	川贝母
罂粟碱	3	0.326	0.002	罂粟壳
紫堇碱	3	0.326	0.002	罂粟壳
汉黄芩素	3	0.330	0.000	黄芩
湖贝甲宁	2	0.331	0.001	川贝母
贝母素乙	2	0.324	0.001	川贝母

作用参数设置为0.7，构建靶点蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络^[12]。利用 Cystoscap 3.10.3 软件的

NetworkAnalyzer 进行结构解析, 选取度值大于平均分的基因作为核心靶点, 根据度值、介数中心性、紧密中心等指标筛选靶蛋白, 获得 肿瘤抑制蛋白

53 (tumor suppressor protein 53, TP53)、蛋白激酶 B α (RAC- α serine/threonine-protein kinase, AKT1)、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)、转录因子 Jun (transcription factor Jun, JUN) 等关键靶点, 度值越大颜色越深, 见图 5。

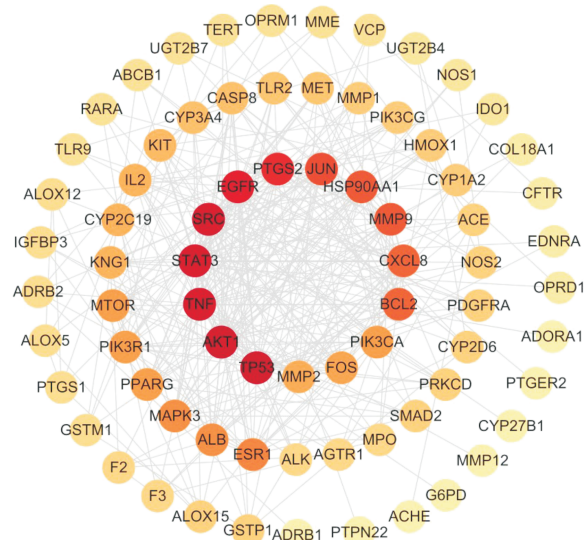


图5 PPI网络图

Figure 5. PPI network diagram

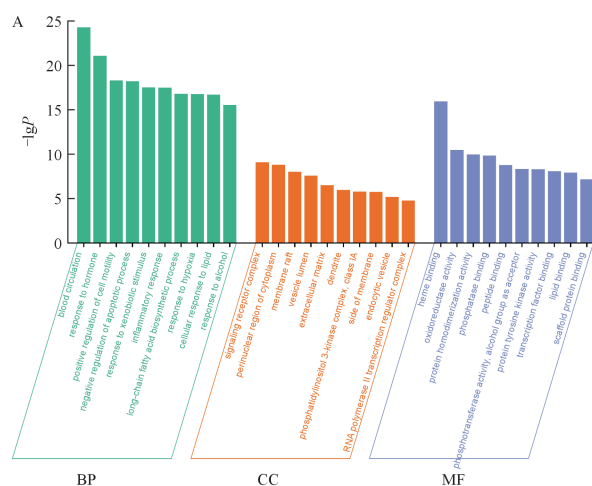


图6 BP、CC、MF及KEGG分析

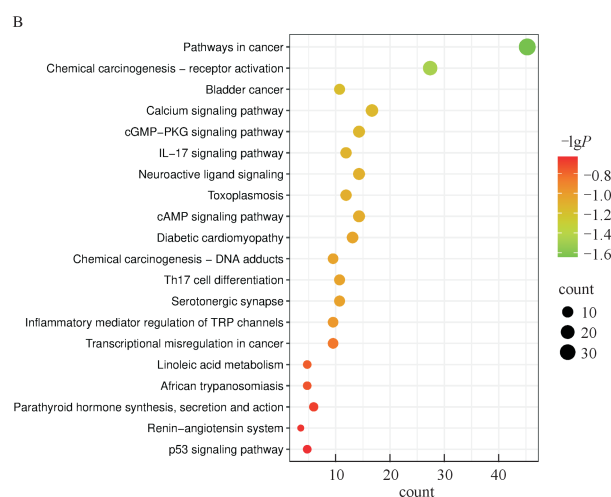
Figure 6. BP、CC、MF and KEGG analysis

注: A. BP、CC、MF分析; B. KEGG分析。

将共有靶点输入微生信在线分析平台中进行 KEGG 富集分析, 获得 147 条 KEGG 通路, 经筛选得到 20 条主要的富集通路, 对前 20 条结果进行可视化处理, 图 6-B 展示富集程度, 其中绿色越

2.2.6 基因本体与京都基因与基因组百科全书通路富集分析

基于 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/>)^[13] 进行基因本体 (gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 基因功能分析。设置 Metascape 物种及参数值, 通过咳嗽口服液-咳嗽共有的靶点输入 Metascape 数据库, 从生物学过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞成分 (cellular component, CC) 3 个方面进行了 GO 富集分析筛选, 分别得到 86 个 BP、83 个 CC、120 个 MF。GO 分析得到生物学过程主要有血液循环、激素应答、细胞运动正向调控、细胞凋亡过程负调控、异源生物刺激应答、炎症应答、长链脂肪酸生物合成过程等, 细胞成分主要有信号受体复合物、细胞质核周区、膜筏、囊泡腔、细胞外基质、树突、1A 类磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、膜侧面、胞吞囊泡、RNA 聚合酶 II 转录调控复合物等, 分子功能主要有血红素结合、氧化还原酶活性、蛋白质同源二聚化活性、磷酸酶结合、肽结合、以醇基为受体的磷酸转移酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、转录因子结合、脂质结合、支架蛋白结合等 (见图 6-A)。



深, 显著程度越高, 与咳嗽相关的主要富集通路包括癌症通路、化学致癌作用-受体激活、钙信号通路、环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 信号通路、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、

神经活性配体信号传导、环磷酸腺苷信号通路、化学致癌作用-DNA 加合物、辅助性 T 细胞 17 分化、5-羟色胺能突触等。

3 讨论

3.1 质量控制方法学价值与工艺优化方面

本研究建立的 HPLC 法可同时测定 9 种成分,较传统仅测定单一或少数指标成分的质控模式,具有显著优势,能够更全面、系统地反映咳露口服液的化学组成轮廓,有效弥补了传统质控方法针对性不足、覆盖范围较窄的短板。该方法可同时监测复方中多味核心药材的特征活性成分,为咳露口服液的质量评价提供了科学、可靠的技术支撑,也为制定更具代表性、更贴合临床需求的多指标成分质控标准奠定了坚实的方法学基础,对保障不同批次产品化学组成的均一性进而维持临床疗效的稳定性具有重要意义。

咳露口服液中不同成分的转移率存在明显差异:千层纸素 A 苷转移率较高,而黄芩素、盐酸麻黄碱、芹糖异甘草苷转移率偏低。结合中药复方生产工艺特点,推测该差异可能与各成分自身的理化性质(如溶解性)、热稳定性密切相关,同时也可能受煎煮温度、时间、醇沉浓度等工艺步骤的影响,导致部分成分在生产过程中发生降解、转化或未充分提取。这一发现为咳露口服液的生产工艺优化提供了明确方向,后续可针对转移率偏低的成分,探索更适宜的提取工艺参数、成分保护策略,进一步提升产品质量。

3.2 复方配伍机制与镇咳作用的现代科学阐释

咳露口服液作为中药复方,其镇咳功效的发挥依赖于多药配伍、协同增效的整体作用特点,本研究聚焦麻黄、甘草、黄芩 3 味核心药味,初步揭示了其配伍的物质基础与作用逻辑。其中,麻黄所含的麻黄碱类成分以宣肺平喘、松弛气道平滑肌为核心功效,是缓解咳嗽、气喘症状的关键;甘草中的黄酮类成分侧重发挥抗炎、镇咳作用,同时具有保护呼吸道黏膜的效果,可减轻气道炎症损伤;黄芩中的黄酮类成分则以清热燥湿、抗氧化、抑制炎症因子释放为主要作用,辅助缓解气道炎症反应。三者遵循配伍原则,各司其职、协同作用,共同构成了咳露口服液镇咳作用的核心物质基础。

网络药理学结果进一步证实,咳露口服液的镇咳作用并非依赖单一成分,而是通过多种活性成分协同作用于 TNF、SRC 等关键靶点,调控多条信号通路实现的,具体包括辅助性 T 细胞 17 分化、TRP 通道的炎症介质调控、5-羟色胺能突触、IL-17 信号通路等。其中,瞬时受体电位通道(transient receptor potential cation channel, TRP 通道)(如 TRPA1、TRPV1)在咳嗽的临床治疗中具备重要价值,通过多条病理通路共同改善咳嗽症状。可抑制 TRP 通道能够减少各类促炎因子释放,缓解气道慢性炎症浸润;同时降低气道敏感性,减弱各类诱因引发的咳嗽反射;还可抑制气道平滑肌痉挛收缩,减轻气道狭窄带来的刺激性咳嗽,通过多靶点协同实现镇咳作用。同时,IL-17 作为重要的促炎细胞因子,与 TNF 等通路形成网络交叉,推测其可通过多通路协同作用降低机体耐药性,进而增强镇咳治疗效果^[16-17]。此外,现有文献研究也进一步佐证了方中部分药材及成分的药理活性:黄芩提取物及黄芩苷可调节呼吸系统功能^[18],并通过免疫调节抑制气道炎症^[19];麻黄碱可通过体温调节中枢促进发汗解热^[20];贝母素甲、贝母素乙等能直接抑制咳嗽中枢,延长咳嗽潜伏期、减少咳嗽频率^[21]。上述研究结果相互印证,为咳露口服液“宣肺止咳”的传统功效提供了坚实的现代科学依据。

3.3 研究局限性分析

尽管本研究在咳露口服液的质量控制与作用机制方面取得了一定进展,但仍存在诸多局限性,需在后续研究中进一步完善:首先,成分研究覆盖范围有限。本研究仅聚焦麻黄、甘草、黄芩 3 味核心药味的活性成分开展测定与分析,未将咳露口服液中川贝母、罂粟壳、枇杷叶等其他药味纳入研究范围,缺乏对这些药味中特征化学成分的检测,以及其与核心成分协同作用的分析,难以全面反映复方整体的化学组成与配伍逻辑,可能遗漏部分关键药效物质。其次,作用机制研究缺乏实验验证。本研究基于网络药理学的数据库预测与生物信息学分析,初步推测了咳露口服液的作用靶点与信号通路,但该结果仅为理论推测,尚未通过细胞实验、动物模型实验及临床样本验证,无法明确体内关键药效物质的代谢过程、作用靶点的真实结合能力,以及信号通路的调控机制,作用机制链条仍不够完整。

针对本研究存在的局限性, 后续应重点开展三方面工作: 一是扩大成分研究范围, 纳入川贝母、罂粟壳等其余药味的化学成分检测, 完善复方化学轮廓分析; 二是加强作用机制的实验验证, 结合分子对接、细胞实验、动物模型实验及药代动力学/药效动力学研究, 明确体内关键药效物质、作用靶点及信号通路的调控关系, 完善作用机制链条; 三是深入开展工艺优化研究, 通过梯度实验明确关键工艺参数对成分转移率的影响, 建立工艺参数与产品质量、临床疗效的关联, 进一步提升咳露口服液的质量稳定性与临床疗效。需特别强调的是, 网络药理学仅能提供理论研究方向, 其预测结果必须通过严谨的实验验证, 才能作为阐明复方作用机制的可靠依据。

参考文献

- 1 栾哲宇, 李云辉, 王晗笑, 等. 基于咳嗽高敏感性探讨祛风咳敏煎干预感染后咳嗽的效应机制[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-13 (2026-01-26). [Luan ZY, Li YH, Wang HX, et al. Mechanisms of Qufeng Kemin decoction in treating post-infectious cough via targeting cough hypersensitivity[J/OL]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 1-13(2026-01-26).] <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20260126.1328.018>.
- 2 刘天柱. 成人难治性慢性咳嗽及 COVID-19 感染后咳嗽的研究[D]. 湖南衡阳: 南华大学, 2024. DOI: 10.27234/d.cnki.gnhuu.2024.000160.
- 3 栾哲宇, 杨晓, 师艺航, 等. 基于咳嗽敏感性增高探讨风咳“风邪伏肺”的物质基础及中医治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 207-210, 223. [Luan ZY, Yang X, Shi YH, et al. Exploration of material basis and TCM treatment of "wind pathogen lurking in lung" in wind cough based on increased cough sensitivity[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 31(2): 207-210, 223.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.02.012.
- 4 胡忠星, 程嘉倩, 姚勤, 等. 方鸣教授治疗慢性咳嗽临证经验及用药规律分析[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-10(2026-04-07). [Hu ZX, Cheng JQ, Yao Q, et al. Analysis of professor Fang Ming's clinical experience and medication rule in treating chronic cough[J/OL]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 1-10(2026-04-07).] <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20260404.1639.008>.
- 5 贺敬霞, 许刚, 党艳妮, 等. 咳露口服液指纹图谱的建立及 6 种成分的含量测定[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 23-28. [He JX, Xu G, Dang YN, et al. Establishment of fingerprints of Kelu oral liquid and content determination of 6 components[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2023, 38 (3): 23-28.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2023.03.004.
- 6 何少明, 何成军, 苟琰, 等. 贝母属中药的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中南药学, 2026, 24(1): 179-188. [He SM, He CJ, Gou Y, et al. Chemical compositions and pharmacological effect of medicinal plants of Fritillaria[J]. Central South Pharmacy, 2026, 24(1): 179-188.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2026.01.027.
- 7 冯穗芬, 李璧竹, 李绍强, 等. 基于 HPLC 指纹图谱对比分析不同贮存时间草麻黄的质量变化[J]. 湖南中医杂志, 2025, 41(12): 159-164. [Feng SF, Li BZ, Li SQ, et al. Change in the quality of *Ephedra sinica* after different periods of storage: a study based on high-performance liquid chromatography fingerprint[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 41(12): 159-164.] DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2025.12.030.
- 8 吴喜锋, 冯高华. 咳露口服液联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对免疫功能、炎症因子水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(4): 418-420, 424. [Wu XF, Feng GH. Efficacy of Kelu oral liquid combined with ketotifen in the treatment of cough variant asthma and its effects on immune function and inflammatory factors[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2020, 20(4): 418-420, 424.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.04.009.
- 9 刘海军. 中西医结合治疗急性气管炎——支气管炎并顽固性咳嗽的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(6): 211. [Liu HJ. Efficacy observation of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of acute tracheitis-bronchitis with intractable cough[J]. China Medicine Guide, 2015, 13(6): 211.] DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.06.162.
- 10 国家药品监督管理局. 咳露口服液: WS-11419(ZD-1419)-2002-2013Z[S]. 2013.
- 11 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 91, 323, 342.
- 12 朱香龙, 王楠, 陈克龙, 等. 基于网络药理与分子对接探讨葛断舒颈汤治疗神经根型颈椎病的作用机制[J]. 内蒙古中医药, 2026, 45(1): 139-144. [Zhu XL, Wang N, Chen KL, et al. Discussion on the mechanism of Geduan Shujing decoction in the treatment of cervical spondylotic radiculopathy based on network pharmacology and molecular docking[J]. Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine, 2026, 45(1): 139-144.] DOI: 10.16040/j.cnki. [cn15-1101.2026.01.033.
- 13 李金芳, 王云飞, 帕依曼·亥米提, 等. 基于网络药理与分子对接探讨香青兰对急性肾损伤的作用及机制研究[J]. 药理学报, 2026, 61(3): 824-834. [Li JF, Wang YF, Haimiti Payiman, et al. The effect and mechanism of *Dracocephalum moldavica* L on acute kidney injury based on network pharmacology and molecular docking[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2026, 61(3): 824-834.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0724.
- 14 杨毅生, 张妍, 洪挺, 等. 基于化学成分、药理作用和网络药理对浙贝母质量标志物进行预测分析[J]. 药品评价, 2025, 22(6): 651-655. [Yang YS, Zhang Y, Hong T, et al. Prediction and analysis of the quality markers of *Fritillariae thunbergii* bulb based on chemical composition, pharmacological action and network pharmacology[J]. Drug Evaluation, 2025, 22(6): 651-655.] DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2025.06.01.
- 15 丁艳, 白姣姣, 萨巴海提·阿不力米提, 等. 基于化学成分、药理作用和网络药理学的没食子质量标志物预测分析[J]. 中南药学, 2024, 22(3): 708-714. [Ding Y, Bai JJ, Sababaiti Abulimiti, et al. Prediction of quality markers for *Quercus infectoria* galls based on

- chemical composition, pharmacological effect and network pharmacology[J]. Central South Pharmacy, 2024, 22(3): 708–714.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2024.03.027](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2024.03.027).
- 16 蔡明阳, 刘珍洪, 佟海英, 等. 中医药与 TRP 通道相关研究现状的可视化分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(9): 1562–1568. [Cai MY, Liu ZH, Tong HY, et al. Visualization analysis of current research status of traditional Chinese medicine and TRP channels[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2023, 29(9): 1562–1568.] DOI: [10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.09.019](https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.09.019).
- 17 刘洋, 陈荧荧, 魏子茹, 等. IL-17 信号通路调控机制及其在炎症性疾病中的干预策略研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2026, 42(3): 252–258. [Liu Y, Chen YY, Wei ZR, et al. Study on the regulation mechanism of IL-17 signaling pathway and its intervention strategy in inflammatory diseases[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2026, 42(3): 252–258.] DOI: [10.13423/j.cnki.cjcmi.010034](https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjcmi.010034).
- 18 韩雨婷, 曲萍, 李科, 等. 黄芩提取物及黄芩苷在药物领域的应用现状[J]. 中草药, 2026, 57(4): 1520–1527. [Han YT, Qu P, Li K, et al. Current application status of *Scutellaria* extract and baicalin in pharmaceutical field[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2026, 57(4): 1520–1527.] DOI: [12.1108.R.20260207.1204.002](https://doi.org/10.1108.R.20260207.1204.002).
- 19 高宇辉. 黄芩苷对断奶仔猪生长性能和肠道健康的影响[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2025. DOI: [10.27409/d.cnki.gxbnu.2025.000668](https://doi.org/10.27409/d.cnki.gxbnu.2025.000668).
- 20 杨昕宇, 肖长芳, 张凯熠, 等. 麻黄临床应用与药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2874–2877. [Yang XY, Xiao CF, Zhang KY, et al. Research progress on clinical application and pharmacological functions of ephedra[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33(12): 2874–2877.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2015.12.015](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2015.12.015).
- 21 刘梓贤, 张佳奇, 汪雨欣, 等. 川贝母化学成分及生物活性研究进展[J]. 中国林副特产, 2022, 6: 87–91. [Liu ZX, Zhang JQ, Wang YX, et al. Research advances on chemical constituents and bioactivities of *Fritillariae cirrhosae* bulbus[J]. Forest By-Product and Speciality in China, 2022, 6: 87–91.] DOI: [10.13268/j.cnki.fbsic.2022.06.033](https://doi.org/10.13268/j.cnki.fbsic.2022.06.033).
- 收稿日期: 2026 年 04 月 13 日 修回日期: 2026 年 06 月 30 日
本文编辑: 周璐敏 沈静怡