

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2020.06.027

# 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的石见穿化学成分分析及其治疗胃癌的网络药理学探究

黄雯洁<sup>1</sup>, 阮 帅<sup>1</sup>, 温 芳<sup>1</sup>, 王 惠<sup>2</sup>, 鲁晓娜<sup>1</sup>,  
王玉兰<sup>1</sup>, 胡 玥<sup>1</sup>, 刘沈林<sup>1</sup>, 舒 鹏<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210000; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210000)

**摘 要:** 为了探究石见穿主要成分, 分析其治疗胃癌的可能机制及作用靶点, 借助 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对石见穿水提物进行分析, 并运用 TCMSP 平台筛选石见穿潜在活性成分, 从石见穿水提物中共鉴定出 48 个化合物, 主要包括酚酸类、黄酮类等化学成分, 其中, 具有较好体内活性作用的成分共计 9 个. 通过搜索 SwissTargetPrediction 数据库得到活性成分的治疗靶点, 并与 DisGeNET 数据库检索所得的胃癌靶点取交集, 获得石见穿治疗胃癌的靶点共计 18 个. 通过 DAVID 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 发现石见穿在胃癌治疗中共涉及到 48 个生物过程(BP)、8 个细胞组分(CC)、27 个分子功能(MF)及 8 条通路. 最后, 运用 STRING 数据库及 Cytoscape 软件构建 PPI 网络, 结果表明 EGFR、CDH1、CTNNB1、PTGS2、EGF 等在内的靶点蛋白在 PPI 网络中发挥着关键作用. 由此, 可得出结论, 石见穿体内活性成分较为丰富, 主要通过对药物反应、质膜、酶结合等, 发挥抑制增殖、迁移, 诱导凋亡, 降低耐药等作用而治疗胃癌.

**关键词:** 石见穿; 高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱技术; 化学成分; 胃癌; 网络药理学  
**中图分类号:** Q811      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0490-6756(2020)06-1198-11

## Chemical composition analysis of *Salvia chinensis* based on HPLC-Q-TOF-MS/MS method and its network pharmacology exploration in the treatment of gastric cancer

HUANG Wen-Jie<sup>1</sup>, RUAN Shuai<sup>1</sup>, WEN Fang<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>2</sup>,  
LU Xiao-Na<sup>1</sup>, WANG Yu-Lan<sup>1</sup>, HU Yue<sup>1</sup>, LIU Shen-Lin<sup>1</sup>, SHU Peng<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China;  
2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

**Abstract:** To identify and analyze the main ingredients of *Salvia chinensis* and to explore its therapeutic targets for gastric cancer, HPLC-Q-TOF-MS/MS was used to analyze the water dissolved compositions in *Salvia chinensis* and the TCMSP platform was used to screen the potential active ingredients. The results showed that a total of 48 compounds were identified, mainly including phenolic acids, flavonoids

收稿日期: 2020-07-04  
基金项目: 国家自然科学基金(81673918); 国家中医药管理局重大疑难疾病项目; 国家中医药管理局《中医药循证能力建设项目》(2019XZZX-ZL003); 南京中医药大学中医学优势学科三期项目(ZYX03KF020); 2020 年江苏省研究生科研创新计划项目(SJ CX20\_0592)  
作者简介: 黄雯洁(1995-), 女, 江苏苏州人, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤的临床与药理. E-mail: julyhwj@163.com  
通讯作者: 舒鹏. E-mail: shupengsp@163.com

and other common substances. And among 48 compounds, there were 9 ingredients owning excellent in vivo activity. The therapeutic targets of the active ingredients were obtained by searching the Swiss Target Prediction database, and then taking the intersection with the gastric cancer targets retrieved from the DisGeNET database, a total of 18 targets for the treatment of gastric cancer were obtained. GO and KEGG pathway enrichment analysis using DAVID revealed that the components from *Salvia chinensis* involved 48 biological processes (BP), 8 cellular components (CC), 27 molecular functions (MF) and 8 pathways in the treatment of gastric cancer. Finally, STRING database and Cytoscape software were used to construct a PPI network. The results showed that target proteins such as EGFR、CDH1、CTNNB1、PTGS2、EGF, etc. played a key role in the PPI network. It can be concluded that there are various active ingredients in *Salvia chinensis*, and they can treat gastric cancer mainly by inhibiting proliferation, migration, inducing apoptosis, reducing drug resistance through drug reaction, plasma membrane, enzyme binding, etc.

**Keywords:** *Salvia chinensis*; HPLC-Q-TOF-MS/MS; Chemical component; Gastric cancer; Network pharmacology

## 1 引言

石见穿系唇形科鼠尾草属华鼠尾草 *Salvia chinensis* Benth 的干燥地上部分, 别名华鼠尾草、紫参、小丹参、石打穿等。其性味苦、辛、平, 归胃、肝、肺经, 具有清热解毒、活血止痛、消肿散结的功效。民间主要用石见穿治疗噎膈、痰喘、赤白带、痢肿、瘰癧等疾病<sup>[1]</sup>。近年来石见穿作为抗肿瘤中药被广泛应用于各组方中, 其各活性成分的抗肿瘤作用在肺癌<sup>[2]</sup>、肝癌<sup>[3]</sup>、胃癌<sup>[4]</sup>、肠癌<sup>[5]</sup>等多种恶性肿瘤被证实。现有研究已初步建立了石见穿的药物质量标准<sup>[6]</sup>, 为进一步分析石见穿的有效化合物成分, 阐明其药效物质基础, 我们使用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对石见穿水提物的主要化学成分进行了解析, 提供了更为全面的石见穿水提物成分信息, 以供明确其体内药效活性成分。

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 根据 2018 年全球癌症统计数据, 胃癌在全球肿瘤发病率中居第五位, 死亡率居第三位<sup>[7]</sup>。手术和化疗为胃癌主要治疗手段, 然而其不良反应及毒副作用较为显著, 且难以发挥长期抗肿瘤作用。中药具有多途径、多靶点、多环节、副作用小等优势, 逐渐在肿瘤治疗中得到科研工作者的重视。石见穿在胃癌中的抗肿瘤疗效已经得到多项研究证实<sup>[8-9]</sup>。因此, 本文在对石见穿进行药效成分分析的基础之上, 运用网络药理学研究方法, 通过中药系统药理学分析平台 (TCM-SP)、PubChem 数据库、DisGeNET 数据库等生物信息平台, 从药物、化学成分、靶点、疾病间相互作用的整体性和系统性出发, 探究石见穿治疗胃癌的

作用机制。

## 2 材料与方法

### 2.1 材料

石见穿药材来源于南京中医药大学附属医院中药房, 购自安徽大别山中药饮片有限公司, 批号: 190601, 产地: 安徽, 质量标准参照《中国药典》2015 年版。经南京中医药大学药学院于瑞莲副教授鉴定为为唇形科植物华鼠尾草 *Salvia chinensis* Benth 的地上部分。标本保存于南京中医药大学附属医院中心实验室。甲醇 (TEDIA, 批号 18095056)、甲酸 (江苏强盛功能化学股份有限公司, 批号 20160412)、乙腈 (Merch, 批号 1.00030.4000)。

Ultimate 3000 高效液相色谱仪 (1000 mm×1000 mm×1000 mm)、SIL-20A XR UFLC 仪 (日本 Shimadzu 公司)、Triple TOF 5600 System-MS/MS 高分辨三重四极杆飞行时间质谱仪 (美国 AB Sciex 公司)、电子天平 (天津天马衡基仪器有限公司) SHZ-D(Ⅲ) 型循环水真空泵 (南京文科仪器设备有限公司)、KQ-500B 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)、PST-JY-10 普力菲尔纯水机 (上海富诗特仪器设备有限公司)。

### 2.2 方法

2.2.1 供试品制备 取干燥石见穿药材粉末 1 g, 精密称定, 加 10 倍量双蒸水浸泡 30 min, 回流提取 2 次, 第 1 次 30 min, 第 2 次 20 min, 合并两次滤液, 70℃下旋转蒸发仪蒸干, 用无水乙醇复溶至 10 ml 容量瓶中即可。

2.2.2 色谱条件 色谱柱为 Heder C18 柱 (250

mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.1%甲酸水(B)–0.1%甲酸甲醇(C),梯度洗脱(0~7 min,97%~97% B;7~15 min,97%~50% B;15~20 min,50%~10% B;20~25 min,10%~97% B;25~37 min,97%~97% B),流速 1 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 30℃,进样量 5 μL.DAD 检测波长为 260 nm.

2.2.3 质谱条件 电喷雾离子源负离子模式;质量扫描范围 m/z 50~1 500;离子源温度 550℃;气帘气流速 40 L/min;雾化气流速 55 L/min;辅助气流速 55 L/min;喷雾电压-4 500 V;去簇电压-100 V.

2.2.4 数据处理 使用 Peakview 2.0 软件(美国 AB SCIEX 公司),根据质谱数据中的一级质谱碎片信息及精确相对分子质量,结合拟合分子式、质量偏差范围(δ)≤5×10<sup>-6</sup>,初步预计可能的化合物,再通过比对 SciFinder 数据库、质谱碎片信息,结合参考文献对化合物进行结构鉴定.

2.2.5 胃癌疾病靶点及石见穿潜在活性成分筛选 在 DisGeNET 数据库中输入“gastric cancer”“gastric carcinoma”“stomach cancer”“stomach carcinoma”检索胃癌的相关靶点.

药物成分在体内经过吸收、分布、代谢和排泄过程到达靶器官发挥疾病治疗作用,口服生物利用度(OB)和类药性(DL)是中药成分参与体内过程的关键参数,可作为药物活性成分筛选指标<sup>[10]</sup>.将液质联用解析鉴定所得的化学成分在 TCMSP 平台以 OB 和 DL 为参数进行筛选,为尽可能全面筛选,将条件设定为 OB≥25%,DL≥0.05.

2.2.6 筛选石见穿治疗胃癌的潜在靶点 通过 PubChem 数据库,将筛选后的活性成分转化为 SMILES 结构式,将 SMILES 结构导入 SwissTargetPrediction 网站,对石见穿活性成分的所有潜在靶点进行预测.本研究中以每个 SMILES 结构预测靶点的 Probability TOP20 为标准进行筛选.将潜在活性成分的预测靶点与疾病靶点取交集,获得石见穿治疗胃癌的靶点集.

2.2.7 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析 将石见穿治疗胃癌的靶点集导入 DAVID 数据库,限定物种为 Homo sapiens,进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析.GO 富集分析由生物过程(Biological process,BP)、细胞组分(Cellular component,CC)和分子功能(Molecular function,MF)三个部分组成.本研究中 GO 分析及 KEGG 分析

均以  $P<0.05$  作为筛选标准.

2.2.8 构建关键靶点“蛋白-蛋白相互作用”网络

将靶点信息导入 STRING 数据库,物种设置为 Homo sapiens,进行靶点蛋白间的相互关联分析,导出文件中的 node1、node2 和组合分数(combined score)信息,以组合分数(combined score)≥0.4 作为筛选条件,为尽可能全面探究蛋白相互作用关系,将“max number of interactors to show 1<sup>st</sup> shell”拓展为“no more than 10 interactors”.使用 Cytoscape 3.7.1 软件构建蛋白-蛋白相互网络(PPI)图,节点(node)的大小、形状变化和颜色深浅反应自由度(Degree)大小,自由度越大,则越表明该节点在网络中处于核心位置.

3 结果与分析

3.1 石见穿鉴定所得的化学成分信息

按照上述液相色谱和质谱条件对石见穿水提取物样品进行分析,总离子流图(TIC)见图 1,在正负模式下色谱峰均比较丰富.为了获得尽可能多的信息,本文采用正负两种离子的全扫描检测模式对石见穿的化学成分进行定性分析.根据 TOF-MS 质谱得到化合物的精确质荷比(m/z),Product Ion 二级质谱得到该质量数的二级碎片离子,并参考相关文献信息、结合化合物的化学键断裂规律,对石见穿所含化合物结构进行定性分析,鉴定得到 48 个化合物,绝大多数成分为酚酸类化合物、另有少量黄酮类、萜类有机酸、多糖类物质等.详见表 1.

3.1.1 酚酸类 石见穿中含有大量酚酸类物质,为水溶性化合物,具有较强的药理活性,是石见穿的最主要有机成分之一.研究根据文献及数据库从石见穿中鉴定得到的主要酚酸类物质包括:丹参素(Danshensu)、原儿茶酸(Protocatechuic acid hesoxide)、原儿茶醛(Protocatechuic aldehyde)、丹参素葡萄糖(Danshensu-Glc)、绿原酸(Chlorogenic acid)、香豆酸(Coutaric acid)、迷迭香酸(Rosmarinic acid)、丹酚酸 A(Salvianolic acid A)、丹酚酸 J(Salvianolic acid J)、丹酚酸 B(Salvianolic acid B)、丹酚酸 C(Salvianolic acid C)、迷迭香酸甲酯(Methyl rosmarinic acid)、1-咖啡奎宁酸(1-Caeoylquinic acid)、4-咖啡奎宁酸(4-Caeoylquinic acid)、咖啡酸(Caffeic acid)、咖啡酸葡萄糖(Caffeic acid-Glc)、阿魏酸(Ferulic acid).

表 1 石见穿化学成分信息表  
Tab. 1 *Salvia chinensis* chemical composition information table

编号	Rt	成分名称	分子式	正模式[M+H] <sup>+</sup> (ppm)	负模式[M-H] <sup>-</sup> (ppm)	ESI <sup>+</sup> 二级碎片	ESI <sup>-</sup> 二级碎片	参考文献
1	3.39	丹参素	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	—	197.0456(0.3)	—	197, 179, 135, 134, 123	[11]
2	4.17	原儿茶酸	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub>	—	315.0720(1.7)	—	152, 108	[12]
3	5.19	原儿茶醛	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	—	137.0252(5.7)	—	119, 109, 108	[13]
4	5.2	咖啡酸	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	181.04936(−1.0)	—	139, 135, 117, 111, 101, 107, 93, 91, 89	—	[14]
5	5.29	丹参素葡萄糖	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	—	359.09767(1.1)	—	359, 197, 179, 135, 134, 123, 73	[15]
6	5.92	1-咖啡奎宁酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	—	353.0872(−1.7)	—	191, 179, 135	[16]
7	7.87	3,4-二甲氧基苯酚 1-O-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub>	—	447.1500(−1.8)	—	447, 293, 233, 153, 152, 123	[17]
8	7.88	咖啡酸葡萄糖	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	—	341.0864(−0.9)	—	221, 179, 161, 135	[15]
9	9.32	咖啡酰酒石酸	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>9</sub>	—	311.0407(−0.5)	—	179, 149, 135	[15]
10	9.56	酒石酸	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>9</sub>	—	325.05588(1.4)	—	193, 149, 134, 117	[12]
11	9.82	4-咖啡奎宁酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	—	353.0865(−1.7)	—	191	[18]
12	11.52	绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	355.10191(−1.3)	353.0871(−2.0)	163, 145, 135, 117, 89	353, 191, 179, 173, 161, 137, 135, 134, 93, 85	[19, 20]
13	11.9	阿魏酸	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	—	313.0709(−2.8)	—	313, 269, 254, 253, 251	[11]
14	12.27	色氨酸	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	205.0969(−1.2)	—	188, 159, 146, 118, 91	—	[14, 21]
15	12.579	6-羟基香豆素	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	163.03853(−2.7)	—	163, 145, 135, 117, 89	—	[19, 22]
16	12.951	香豆酸	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>8</sub>	—	295.04535(1.7)	—	163, 119, 87, 59	[23]
17	13.04	3-吡啶甲醛	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO	146.0597(−2.3)	—	128, 118, 117, 104, 91, 77	—	[14, 21]
18	15.683	8-羟基香豆素	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	163.03860(−2.3)	—	163, 145, 135, 117, 89	—	[19, 22]
19	16.352	槲鞣酸葡萄糖苷	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>9</sub>	—	387.16419(−2.0)	—	387, 207, 163, 119, 89, 71, 59	[24]
20	17.961	丹参酸 C	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	—	377.08636(−0.9)	—	359, 197, 179, 161, 137, 135, 123, 72	[13]
21	20.093	7-羟基香豆素	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	163.03853(−2.7)	—	163, 145, 135, 117, 89	—	[19, 22]
22	27.447	槲皮素-3-O-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	—	463.08660(−1.1)	—	463, 301, 300, 271, 255, 243, 151	[15]
23	28.06	芦丁	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	—	609.1461(0.0)	—	301, 300, 271, 255, 179, 151	[15]
24	29.18	1,3,5-三-O-咖啡酰-4-O-琥珀酰奎酸	C <sub>38</sub> H <sub>34</sub> O <sub>18</sub>	777.1669(−0.4))	—	—	615, 579, 435, 417	[25]
25	29.41	咖啡酰香豆酰酒石酸	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	—	457.0759(−3.8)	—	311, 295, 293, 219, 203, 179, 163, 149, 135, 119, 103	[26]
26	29.84	丹酚酸 D	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	—	417.0810(−4.1)	—	197, 179, 175, 157, 135, 129	[13]



(续表 1)

编号	Rt	成分名称	分子式	正模式[M+H] <sup>+</sup> (ppm)	负模式[M-H] <sup>-</sup> (ppm)	ESI <sup>+</sup> 二级碎片	ESI <sup>-</sup> 二级碎片	参考文献
27	30.461	迷迭香酸	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	—	359.07556(−1.6)	—	197, 179, 161, 135, 133, 123, 72	[27]
28	31.03	丹酚酸 A	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	—	493.1117(−4.7)	—	313, 295, 177, 167, 203, 185, 179, 173, 159, 157, 135, 109	[13]
29	31.11	丹酚酸 J	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	—	537.1045(1.2)	—	493, 313, 295, 185	[13]
30	31.82	丹酚酸 B	C <sub>36</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	—	717.1443(−2.5)	—	519, 339, 321, 295, 293, 279, 277, 185	[13]
31	32.706	山奈酚-3-O-葡萄糖醛酸苷	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	463.08575(−2.9)	—	287	—	[28]
32	32.75	山奈酚-3-O-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	449.1069(−2.1)	447.0916(−3.8)	287	285, 284, 255, 227	[15]
33	32.98	迷迭香酸甲酯	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	—	373.0911(0)	—	211, 193, 165, 161, 150, 133	[27]
34	34.179	丹酚酸 C	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	493.1116(−2.7)	491.09641(−1.8)	313, 295, 225, 221, 181, 163, 139	491, 311, 294, 293, 265, 249, 135	[14, 15]
35	35.52	山奈酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	287.0551(0.3)	—	213, 165, 153, 121, 69	—	[14]
36	37.86	9S,12R,13S-Trihydroxy-10F,15Zoctadecadienoicacid	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	—	327.2161(−4.9)	—	309, 291, 229, 221, 211, 183, 171	[29]
37	39.05	2,3-Dioxours-12-en-28-oic acid	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	469.3292(−4.3)	—	451, 423, 405, 205, 201, 189, 187, 177, 175, 147, 145, 133, 119	—	[20, 30]
38	39.153	天师酸	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	—	329.23163(−1.9)	—	329, 229, 211, 183, 171, 135	[29, 31]
39	39.26	羟基积雪草酸	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	487.3398(−4.1)	—	469, 451, 423, 405, 205, 201, 189, 187, 177, 175, 147, 145, 133, 119	—	[30]
40	39.97	3,5-二羟基-十六烷酸	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	—	287.2218(−3.8)	—	269, 241	[20]
41	42.88	亚油酸 13-过氧化氢 I	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	—	311.2213(−4.8)	—	293, 275, 213, 201, 183, 171	[32]
42	43.81	(±)-2,2'-(2,5,8,11,14-Hexaoxaoctadecano)-9,9'-spirobifluoren	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	535.2489(1.9)	—	475, 415, 375, 357, 315, 255, 233, 215, 187, 183, 157, 145, 131	—	[33]
43	44.24	9,12-二羟基-10-十八碳烯酸	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	—	313.2370(−1.1)	—	295, 277, 213, 195, 183, 129	[32]
44	44.25	五灵脂三萜酸	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	471.3450(−4.0)	—	425, 407, 219, 205, 201, 189, 187, 177, 175, 147, 145, 133, 119	—	[14]
45	44.93	积雪草酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	489.3557(−3.6)	—	471, 453, 425, 407, 247, 219, 205, 201, 189, 187, 177, 175, 145, 133, 119	—	[14, 30]
46	45.62	6,7,9,10,25,26,28,29-Octahydro-1-(2-propen-1-yl)benzo[ <i>k</i> ]dinaphtho[2,1- <i>q</i> :1',2'- <i>s</i> ][1,4,7,10,13,16]hexaoxacycloecosin	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	577.2576(−1.5)	—	577, 517, 457, 417, 397, 357, 297, 215, 197, 187, 183, 169, 157, 145, 131	—	[34]
47	45.85	Octahydrobenzo[ <i>h</i> ]dinaphtho[2,1- <i>q</i> :1',2'- <i>s</i> ][1,4,7,10,13,16]hexaoxacycloecosin	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	537.2662(4.9)	—	477, 275, 257, 215, 197, 181, 169, 155	—	[34]
48	47.06	阿江榄仁酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	489.3548(−5.4)	—	471, 453, 425, 407, 247, 219, 205, 201, 189, 187, 177, 175, 145, 133, 119	—	[14]

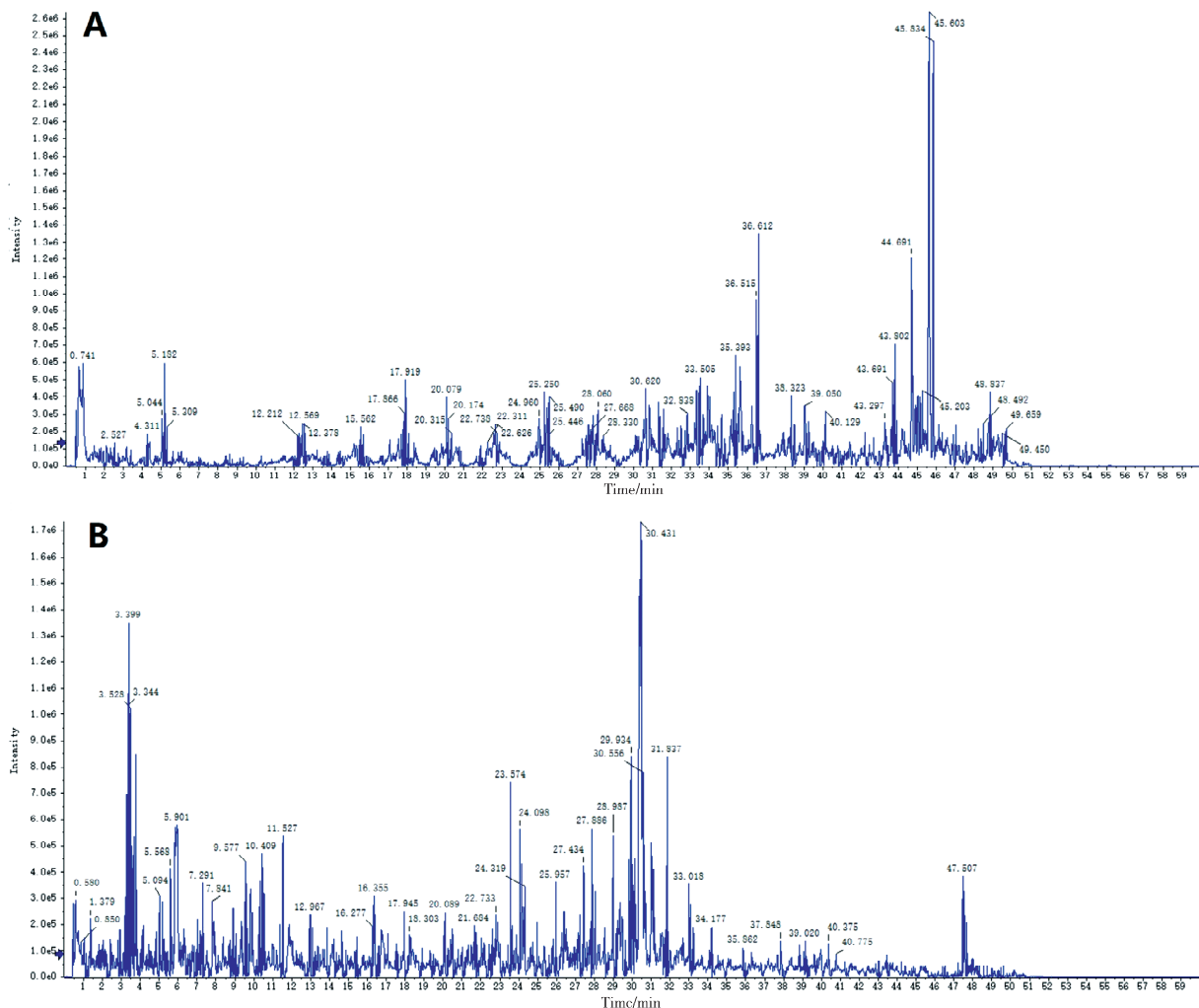


图 1 正(A)负(B)离子模式下的总离子流图  
Fig. 1 Total ion flow diagram in positive (A) and negative (B) ion mode

酚酸类物质结构解析以峰 Rt3.39 min、峰 Rt30.461 min、峰 Rt31.82 min 为例,通过对保留时间、碎片离子信息及参考文献对照,确定其分别为丹参素(Danshensu)、丹酚酸 B(Salvianolic acid B)及迷迭香酸(Rosmarinic acid). ①保留时间为 3.39 min,获得  $m/z$  197.045 6 $[M-H]^-$  的准分子离子峰,根据数据库匹配出的分子式为  $C_9H_{10}O_5$ ,精确分子量误差为 0.3ppm,根据文献<sup>[1]</sup>初步判定该峰为丹参素,二级质谱图见图 2A. 二级质谱图中,此物质在  $m/z$  197 处产生大量的 $[M-H]^-$ 离子,并呈现  $m/z$  179 $[M-H-H_2O]^-$ 和  $m/z$  135 $[M-H-H_2O-CO_2]^-$ 碎片离子,切合丹参素存在芳环上的邻羟基,极易脱去一分子  $H_2O$ 后再脱去一分子  $CO_2$ 产生的特性. ②保留时间为 30.461 min,获得  $m/z$  359.075 56 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰,根据数据库匹配出的分子式为  $C_{18}H_{16}O_8$ ,精确分子量误差为-1.6 ppm,根据文献<sup>[27]</sup>判定该峰

为迷迭香酸(Rosmarinic acid),二级质谱图见图 2B, $m/z$  197 为其母离子丢失一分子咖啡酸形成,另外可见丹参素的特征碎片  $m/z$  179、 $m/z$  135、 $m/z$  123. ③保留时间为 31.82 min,呈现  $m/z$  717.1443 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰,匹配分子式为  $C_{36}H_{30}O_{16}$ ,精确分子量误差为-2.5 ppm,结合文献<sup>[13]</sup>判定该峰为丹参素的多聚体丹酚酸 B(Salvianolic acid B),二级质谱图见图 2C,其结构中含有 2 个丹参素片段,分别失去一分子和两分子丹参素得到碎片离子  $m/z$  519 $[M-H-C_9H_{10}O_5]^-$ 和  $m/z$  321 $[M-H-2(C_9H_{10}O_5)]^-$ ,少数  $m/z$  519 发生麦氏重排,失去 180Da,得到碎片  $m/z$  339,随后侧链断裂,产生碎片  $m/z$  295,继而再失去一分子  $H_2O$ ,产生碎片  $m/z$  277. 同理鉴定得到丹酚酸 A(Salvianolic acid A)、丹酚酸 J(Salvianolic acid J)、丹酚酸 C(Salvianolic acid C)等酚酸类成分.

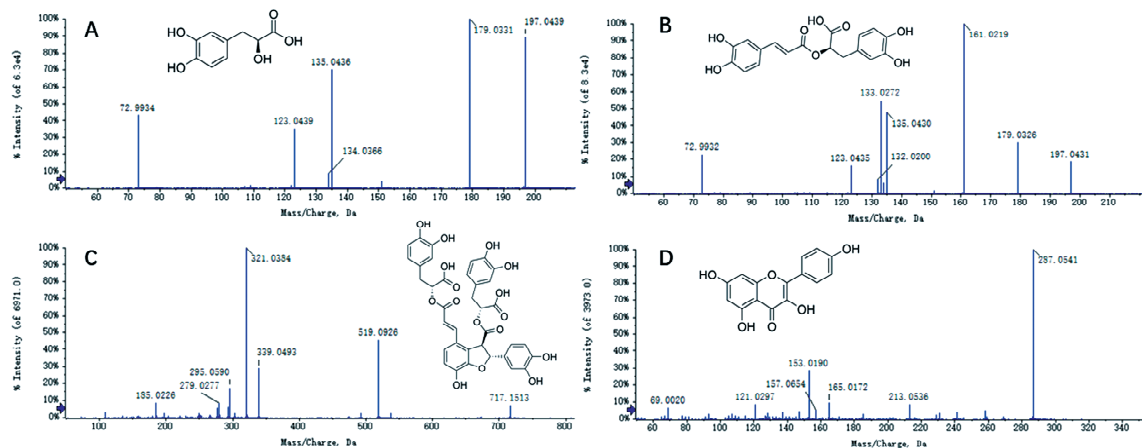


图 2 丹参素(A)、迷迭香酸(B)、丹酚酸 B(C)及山奈酚(D)的二级质谱图

Fig. 2 Secondary mass spectrometry of Danshensu(A)、Rosmarinic acid(B)、Salviolic acid B(C) and kaempferol(D)

3.1.2 黄酮类 黄酮类化合物在质谱中易于电离,碎片信息丰富,一般都具有 C6-C3-C6 的基本母核结构,本研究在石见穿中鉴定得到的黄酮类物质主要有:山奈酚(kaempferol)、槲皮素-3-O-葡萄糖苷、芦丁、山奈酚-3-O-葡萄糖醛酸苷及山奈酚-3-O-葡萄糖苷。

黄酮类物质结构分析以峰 Rt35.52 min 为例,保留时间 35.52 min,获得准分子离子峰  $m/z$  287.0551 $[M+H]^+$ ,根据数据库匹配出的分子式为  $C_{15}H_{10}O_6$ ,精确分子量误差为 0.3 ppm,通过对保留时间、碎片离子信息及参考文献[14]对照,初步鉴定为山奈酚(kaempferol),二级质谱图见图 2D,主要离子碎片  $m/z$  153 $[M+H-C_8H_6O_2]^+$ 是由准分子离子  $m/z$  287.0551 $[M+H]^+$  C 环上 RDA 裂解形成, $m/z$  121 $[M+H-C_8H_6O_2-CO_2]^+$ 由母离子  $m/z$  153 脱去一  $CO_2$ 产生,另外质谱中可见其他离子碎片  $m/z$  213、 $m/z$  165、 $m/z$  157、 $m/z$  137、 $m/z$  135 等,与文献报道一致。同理鉴定得到槲皮素-3-O-葡萄糖苷、芦丁、山奈酚-3-O-葡萄糖醛酸苷及山奈酚-3-O-葡萄糖苷等黄酮类成分。

3.1.3 其他 另外,石见穿中还鉴定出了萜类有机酸,包括羟基积雪草酸(madecassic acid)、五灵脂三萜酸(goreishic acid)、积雪草酸(asiatic acid)、阿江榄仁酸(Arjunolic acid);香豆素类成分,包括 6-羟基香豆素(6-Hydroxycoumarin)、8-羟基香豆素(8-Hydroxycoumarin)、7-羟基香豆素(7-Hydroxycoumarin)等以及氨基酸类物质如色氨酸(tryptophan)等。

### 3.2 石见穿活性成分及治疗胃癌靶点分析

3.2.1 胃癌靶点及石见穿潜在活性成分筛选 经 DisGeNET 库检索(根据 Uniprot ID 号删除重复

靶点)共得到 3770 个胃癌疾病靶点,计算 sore gad 的平均值,筛选出  $sore\ gad \geq 0.049552$  的疾病靶点共 740 个。将液质联用解析鉴定结果在 TCMSP 数据库检索及条件筛选后,共得到 9 个具有良好生物学活性的化合物,具体见表 2。

表 2 石见穿体内活性成分表

Tab. 2 *Salvia chinensis* in vivo active ingredients table

编号	成分名称	MOL ID	OB/%	DL
1	咖啡因	MOL000223	25.76	0.05
2	7-羟基香豆素	MOL002558	27.37	0.05
3	丹参素	MOL007134	36.91	0.06
4	原儿茶酸	MOL001452	38.35	0.03
5	阿魏酸	MOL000360	39.56	0.06
6	积雪草酸	MOL007253	41.38	0.71
7	山奈酚	MOL000422	41.88	0.24
8	丹酚酸 J	MOL007142	43.38	0.72
9	色氨酸	MOL001780	75.93	0.08

### 3.2.2 石见穿活性成分治疗胃癌的潜在靶点分析

将石见穿活性成分每个 SMILES 结构预测靶点的 Probability TOP20 作为潜在活性成分的预测靶点与胃癌疾病靶点取交集,共获得石见穿活性成分治疗胃癌的潜在靶点 18 个,具体见表 3。

3.2.3 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析 GO 富集分析结果表明,石见穿在胃癌治疗中共涉及到 48 个生物过程(BP),8 个细胞组分(CC)以及 27 个分子功能(MF)。

生物过程方面,石见穿主要对药物反应(Response to drug)、细胞药物反应(Cellular response to drug)、细胞流体剪切应力反应(Cellular response to fluid shear stress)、蛋白质分解代谢过程的负调控(Negative regulation of protein catabolic process)、胚胎植入(Embryo implantation)、

表 3 石见穿活性成分治疗胃癌的靶点

Tab. 3 The therapeutic targets of *Salvia chinensis* active ingredients in the treatment of gastric cancer

编号	基因名称	基因 ID	UniProt 号	所属类别	Score_gda
1	EGFR	1956	P00533	Kinase	0.4
2	PPARG	5468	P37231	Nuclear receptor	0.4
3	PTGS2	5743	P35354	Enzyme	0.4
4	AHR	196	P35869	Transcription factor	0.36
5	FBP1	2203	P09467	Enzyme	0.33
6	ALOX5	240	P09917	Enzyme	0.31
7	ADRB1	153	P08588	G-protein coupled receptor	0.3
8	FYN	2534	P06241	Kinase	0.3
9	HTR1A	3350	P08908	G-protein coupled receptor	0.3
10	PREP	5550	P48147	Enzyme	0.3
11	PTPRF	5792	P10586	Enzyme	0.3
12	CA1	759	P00915	—	0.3
13	CA2	760	P00918	—	0.3
14	ESR1	2099	P03372	Nuclear receptor	0.1
15	MMP1	4312	P03956	Enzyme	0.1
16	MMP2	4313	P08253	Enzyme	0.1
17	MMP9	4318	P14780	Enzyme	0.1
18	ABCC1	4363	P33527	Transporter	0.1

一氧化氮生物修复过程的正调控(Positive regulation of nitric oxide biosunthetic process)、胶原分解代谢过程(Collagen catabolic process)、对雌激素的反应(Response to estrogen)等生物过程进行调节。

细胞组分方面,石见穿对质膜(Plasma membrane)、细胞质(Cytosol)、基底外侧质膜(Basolateral plasma membrane)、细胞质核周区(Perinuclear region of cytoplasm)、蛋白质细胞外基质(pro-

teinaceous extracellular matrix)、顶端质膜(Apical plasma membrane)、细胞核(Nucleus)、细胞外隙(Extracellular space)的作用较为显著。

分子功能方面,石见穿主要通过酶结合(Enzyme binding)、蛋白结合(Protein binding)、锌离子结合(Zinc ion binding)、RNA 聚合酶 II 转录因子活性和配体激活的序列特异性 DNA 结合(RNA polymerase II transcription factor activity, ligand-activated sequence-specific DNA binding)、ATP 酶活性与物质跨膜运动(ATPase activity, coupled to transmembrane movement of substances)、相同蛋白结合(Identical protein binding)、异种运输 ATP 酶活性(Xenobiotic-transporting ATPase activity)、芳香酯酶活性(Arylesterase activity)、金属内肽酶活性(Metalloendopeptidase activity)等分子功能发挥胃癌治疗作用。

KEGG 通路富集分析结果表明,除去与胃癌无关通路,石见穿在胃癌治疗中共涉及 8 条通路。富集潜在靶基因排名前五的通路依次为肿瘤通路(Pathways in cancer)、粘附连接(Adherens junction)、雌激素信号途径(Estrogen signaling pathway)、ABC 转运体(ABC transports)、肿瘤微小 RNA(MicroRNAs in cancer)。

使用 R 语言将 GO 分析与 KEGG 分析结果(按 p 值升序排列 TOP10)分别绘制成气泡图,图中气泡大小代表富集基因数的多少,气泡颜色差异代表靶基因富集的显著性大小(见图 3)。

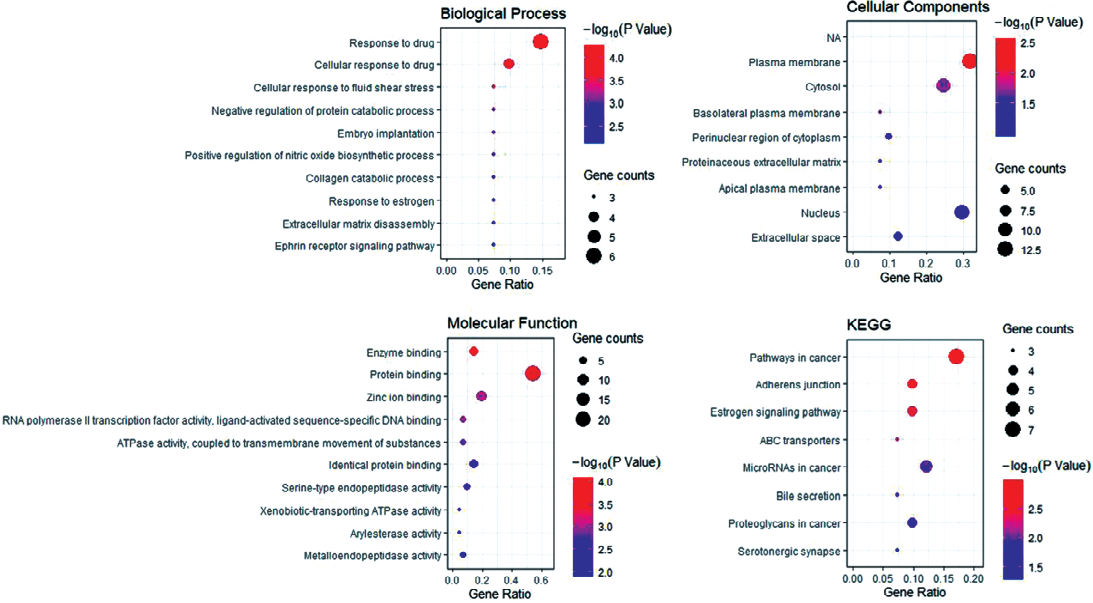


图 3 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析气泡图  
Fig. 3 Bubble diagram of GO analysis and KEGG analysis



3.2.4 “蛋白-蛋白相互作用”网络的构建 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络图中共包含节点(node) 35 个,边(edge)150 条,平均节点度(average node degree)为 8. 57,平均局部聚类系数(avg. local clustering coefficient)为 0. 65,PPI 丰度 P 值(PPI enrichment p-value)<1. 0e-16. 本文通过将“max number of interactors to show 1st shell”设为“no more than 10 interactors”以拓展探究蛋白相互作用关系,结果显示处于核心位置 Top5 的靶点为 EGFR(23)、CDH1(20)、CTNNB1(19)、PTGS2(19)、EGF(18),提示其在 PPI 网络中发挥着关键作用.(见图 4).

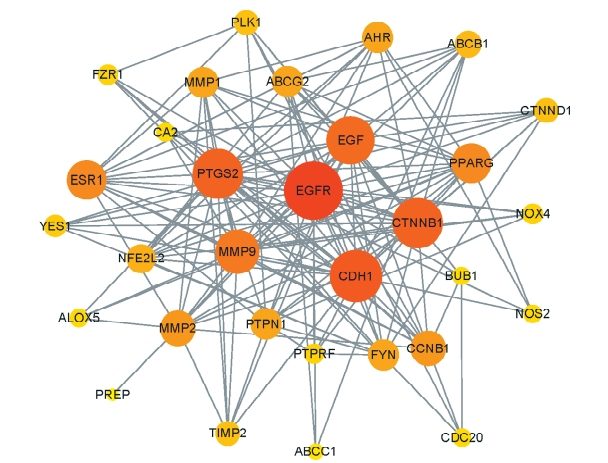


图 4 石见穿治疗胃癌靶点的 PPI 图

Fig. 4 PPI map of targets of *Salvia chinensis* in the treatment of gastric cancer

4 讨论

利用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术可以得到高分辨率、高精度的质谱数据,根据化合物的结构及其裂解途径并结合文献数据,可较准确的定性相关化学成分,因此,HPLC-Q-TOF-MS/MS 应用于化合物结构鉴定可为中药多组分鉴定研究提供可靠依据,且具有广阔的应用前景<sup>[35]</sup>. 本实验中质谱同时结合正负两种离子模式,均可采集到较丰富的色谱峰,为石见穿水提物样品的准确定性鉴定奠定基础. 一级质谱是准确推测化合物分子结构必要的的数据,本研究在基于一级质谱采集良好性基础上,并对二级质谱条件进行优化,再结合化合物相关裂解规律及文献,从而对石见穿鉴定出大量酚酸类、黄酮类等 48 个化合物成分. 本研究实现了对石见穿水提物成分的快速定性分析,该方法快速、简便、灵敏度高,为石见穿质量控制、药理作用、临床应用

等研究奠定基础.

现有文献已表明了石见穿在抗肿瘤方面的卓越效果<sup>[36]</sup>,本研究对其水提物进行成分解析,分析得到 48 种化学成分,为现有石见穿成分研究中解析最为全面、所得成分最多的研究. 同样,在我们的研究中,也发现了石见穿中较具有代表性的几种抗肿瘤成分,如丹参素、迷迭香酸、山奈酚等. 与此同时,石见穿也是本研究团队治疗胃癌临床效方“健脾养胃方”中的主要抗肿瘤药物. 健脾养胃方由首届全国名中医刘沈林教授根据胃癌“脾虚毒瘀”的基本病机,通过二十多年的临床实践所创制的. 其通过一项历时 8 年、纳入病例 489 例、有 9 个协作单位参研的多中心大样本国家中管局行业专项课题研究<sup>[37]</sup>,证实在进展期胃癌术后协同化疗,与单纯化疗相比,可使复发转移风险下降 32. 8%( $P=0. 004\ 2$ );尤其对于胃癌Ⅲ期患者,复发转移风险更是下降了 34. 7%( $P=0. 007\ 2$ ). 本方治疗胃癌临床疗效显著,石见穿作为组方中的重要抗肿瘤药物,其治疗胃癌的活性成分、作用靶点机制有待发掘. 因此,在对该药药学分析基础上,我们运用网络药理学研究方法,筛选出 9 个具有良好生物学活性的化合物,以胃癌治疗为研究对象,获得了石见穿活性成分治疗胃癌的 18 个潜在靶点,常见重要靶点例如 EGFR、CDH1、CTNNB1、PTGS2、EGF 等,这些靶点在 PPI 图中均位于核心位置,是连接多蛋白相互作用的重要基因. 其中,EGFR 家族对胃癌发生发展的调控已得到广泛研究,胃癌以异质模式过表达 HER,尤其是 EGFR 和 HER2,其在胃癌的细胞增殖和迁移中具有关键作用<sup>[38]</sup>. 以迷迭香酸类似物为代表的多种中药成分,可降低胃癌细胞中 EGFRmRNA 表达,抑制胃癌细胞的增殖和迁移,并诱导其凋亡<sup>[39]</sup>. EGF<sup>[40]</sup> 作为上游通路可促进胃癌细胞迁移,以 EGF-Grb2-DENND1A-Rab35 信号通路 DENND1A 和 Grb2 的相互作用可以调控胃癌细胞的迁移和侵袭. 在石见穿治疗胃癌的通路方面,KEGG 富集分析预测了 8 条潜在通路,其中,粘附连接、ABC 转运体为我们熟知的肿瘤调控重要通路. 粘附连接途径包括了 CREBBP、EP300、CDH1、CTNNB1、EGFR、MET、TGFB2 和 ERBB2 等多基因调控. Ge 等<sup>[41]</sup>通过对 78 例进展期胃癌患者组织的全基因组测序,分析发现在粘附连接途径中具有一个或多个突变的患者具有更好的总体生存率. ABC 转运体是与胃癌多药耐药密切相关的膜转运蛋白超家族,其最主

要蛋白为 ABCB1, 此外还有 ABCC1/ABCC2 蛋白以及 ABCG2 蛋白, 抑制这些蛋白表达可有效降低化疗药物在细胞内的外排, 直接降低耐药的发生<sup>[42]</sup>。

然而石见穿药物成分复杂, 抗肿瘤机制亦趋于多方面多维度, 本研究仅为该药成分的定性分析鉴定及通过网络药理学数据平台对其治疗胃癌潜在靶点的预测。对于不同成分的含量分析、药物活性分析及中药用药的毒性分析尚待后续代谢组学等的进一步研究<sup>[43]</sup>, 并通过体内实验验证其作用靶点及通路机制, 阐明其对胃癌的治疗作用, 为石见穿更广泛的临床应用提供科学的实验依据。

## 参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典(上册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 597.
- [2] 周文静, 马艳苗, 张萌, 等. 石见穿治疗肺癌的网络药理学机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31: 677.
- [3] 欧阳坚. 探究石见穿多糖的提取及其对肝癌细胞增殖的抑制作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6: 22.
- [4] 魏清, 王燕燕, 周政涛, 等. 石见穿总甾醇对 SGC-7901 细胞的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17: 46.
- [5] 袁平英. 石见穿多糖对结肠癌 SW480 细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[D]. 湖南: 南华大学, 2016.
- [6] 刘文斌, 袁俊明. 石见穿药材质量标准研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30: 216.
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394.
- [8] 徐敬宣, 钱晓萍, 林黎, 等. 石见穿活性部位的体外抗肿瘤作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23: 1632.
- [9] 程卓, 赵文豪, 黄旭, 等. 石见穿多糖对 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫调节作用[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28: 846.
- [10] Kim M T, Sedykh A, Chakravarti S K, et al. Critical evaluation of human oral bioavailability for pharmaceutical drugs by using various cheminformatics approaches [J]. Pharm Res, 2014, 31: 1002.
- [11] Wang Y, Zhuang G, Li S. Multiple on-line screening and identification methods for hydroxyl radical scavengers in Yudanshen[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 156: 278.
- [12] Cabanas-García E, Areche C, Jáuregui-Rincón J, et al. Phytochemical profiling of *Coryphantha macromeris* (Cactaceae) growing in greenhouse conditions using Ultra-High-Performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Molecules, 2019, 24: 705.
- [13] Cao J, Wang S, Hu H, et al. Online comprehensive two-dimensional hydrophilic interaction chromatography  $\times$  reversed-phase liquid chromatography coupled with hybrid linear ion trap Orbitrap mass spectrometry for the analysis of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Chromatogr A, 2017, 9: 041.
- [14] 周燕妮, 赵亮, 郑磊, 等. HPLC-TOF-MS 对中药石见穿化学成分的快速鉴别[J]. 中国中药杂志, 2013, 38: 4109.
- [15] Luo Y, Wen Q, Lai C J, et al. Characterization of polymeric phenolic acids and flavonoids in *Clerodendranthi Spicati* Herba using ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry with target and nontarget data mining strategy [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2019, 33: 1884.
- [16] Olennikov D N, Fedorov I A, Kashchenko N I, et al. Khellactone Derivatives and Other Phenolics of *Phlojodicarpus sibiricus* (Apiaceae): HPLC-DAD-ESI-QQQ-MS/MS and HPLC-UV Profile, and Antiobesity Potential of Dihydrosamidin [J]. Molecules, 2019, 24: 2286.
- [17] Zhu F, Chen J, Wang H, et al. Analysis of the chemical constituents and rats metabolites after oral administration of *Nauclea officinalis* by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2015, 1007: 54.
- [18] Piasecka A, Sawikowska A, Krajewski P, et al. Combined mass spectrometric and chromatographic methods for in-depth analysis of phenolic secondary metabolites in barley leaves [J]. J Mass Spectrom, 2015, 50: 513.
- [19] Zhang K, Yan M, Han S, et al. Identification of Chemical Markers for the Discrimination of *Radix Angelica sinensis* Grown in Geoherb and Non-Geoherb Regions Using UHPLC-QTOF-MS/MS Based Metabolomics [J]. Molecules, 2019, 24: 3536.
- [20] Wang J, Jia Z, Zhang Z, et al. Analysis of Chemical Constituents of *Melastoma dodecandrum* Lour. by UPLC-ESI-Q-Exactive Focus-MS/MS [J]. Molecules, 2017, 22: 476.
- [21] Anesi A, Rubert J, Oluwabemigun K, et al. Metabolic profiling of human plasma and urine, targeting tryptophan, tyrosine and branched chain amino acid pathways [J]. Metabolites, 2019, 9: 261.

- [22] von Weyarn L B, Murphy S E. Coumarin metabolism by rat esophageal microsomes and cytochrome P450 2A3 [J]. Chem Res Toxicol, 2001, 14: 1386.
- [23] Pelvan E, Olgun EÖ, Karadağ A, et al. Phenolic profiles and antioxidant activity of Turkish Tombul hazelnut samples (natural, roasted, and roasted hazelnut skin)[J]. Food Chem, 2018, 244: 102.
- [24] Li Y, Hao Y, Gao B, et al. Chemical profile and in vitro gut microbiota modulatory, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of *Chrysanthemum morifolium* cv. Fubaiju [J]. J Funct Foods, 2019, 58: 114.
- [25] Tousch D, Bidet LP, Cazals G, et al. Chemical analysis and antihyperglycemic activity of an original extract from burdock root (*Arctium lappa*) [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62: 7738.
- [26] Gouveia S, Castilho P C. Antioxidant potential of *Artemisia argentea* L."Hér alcoholic extract and its relation with the phenolic composition[J]. Food Res Int, 2011, 44: 1620.
- [27] Ren Q, Wang Y L, Wang M L, et al. Screening and identification of the metabolites in rat urine and feces after oral administration of *Lycopus lucidus* Turcz extract by UHPLC-Q-TOF-MS mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2016, 1027: 64.
- [28] Viacava G E, Roura S I, López-Márquez D M, et al. Polyphenolic profile of butterhead lettuce cultivar by ultrahigh performance liquid chromatography coupled online to UV-visible spectrophotometry and quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Food Chem, 2018, 260: 239.
- [29] Tao Y, Jiang Y, Li W, et al. Rapid characterization and determination of isoflavones and triterpenoid saponins in Fu-Zhu-Jiang-Tang tablets using UHPLC-Q-TOF/MS and HPLC-UV [J]. Anal Methods, 2016, 8: 4211.
- [30] Narendra A G, Jayanti M, Ajoy S, et al. LC-ESI-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Triterpenoid Glycosides and Aglycones in *Centella asiatica* L [J]. Chromatographia, 2016, 79: 727.
- [31] Ma X Q, Leung A K, Chan C L, et al. UHPLC UHD Q-TOF MS/MS analysis of the impact of sulfur fumigation on the chemical profile of *Codonopsis Radix* (Dangshen) [J]. Analyst, 2014, 139: 505.
- [32] Abu-Reidah I M, Ali-Shtayeh M S, Jamous R M, et al. Comprehensive metabolite profiling of *Arum palaestinum* (Araceae) leaves by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Food Res Int, 2015, 70: 74.
- [33] Prelog V, Bedekovic D. Chirale 2, 2'-Polyoxaalkano-9, 9'-spirobifluorene [J]. Helv Chim Acta, 1979, 62: 2285.
- [34] Kyba E P, Siegel M G, Sousa L R, et al. Chiral, hinged, and functionalized multiheteromacrocycles [J]. J Am Chem Soc, 1973, 95: 2691.
- [35] 燕攀, 贾帅龙, 李森, 等. 基于液质联用技术的中药植化成分研究方法与策略[J]. 药学学报, 2020, 55: 1494.
- [36] 梁伟, 王松坡. 石见穿的药用成份及在抗肿瘤方面的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22: 2492.
- [37] Shu P, Tang H, Zhou B, et al. Effect of Yiqi Huayu Jiedu decoction on stages II and III gastric cancer: A multicenter, prospective, cohort study [J]. Medicine, 2019, 98: e17875.
- [38] Arienti C, Pignatta S, Tesei A. Epidermal growth factor receptor family and its role in gastric cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1308.
- [39] 李婉婷, 韦立群, 李清, 等. 迷迭香酸类似物-11 通过 EGFR-JNK 通路抑制人胃癌 MGC-803 细胞增殖和迁移[J]. 中国药理学通报, 2019, 35: 504.
- [40] Ye B, Duan B, Deng W, et al. EGF stimulates Rab35 activation and gastric cancer cell migration by regulating DENND1A-Grb2 complex formation [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1343.
- [41] Ge S, Li B, Li Y, et al. Genomic alterations in advanced gastric cancer endoscopic biopsy samples using targeted next-generation sequencing [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7: 1540.
- [42] 符兆英. 胃癌多药耐药在 ABC 转运蛋白、细胞凋亡和长链非编码 RNA 方面的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25: 2838.
- [43] 黄群, 杨改红, 袁金斌, 等. 代谢组学在中药毒理学研究中的应用[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25: 383.

# 引用本文格式:

中文: 黄雯洁, 阮帅, 温芳, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的石见穿化学成分分析及其治疗胃癌的网络药理学探究[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2020, 57: 1198.

英文: Huang W J, Ruan S, Wen F, et al. Chemical composition analysis of *Salvia chinensis* based on HPLC-Q-TOF-MS/MS method and its network pharmacology exploration in the treatment of gastric cancer [J]. J Sichuan Univ: Nat Sci Ed, 2020, 57: 1198.