

贵州喀斯特峰丛洼地外来入侵植物初步研究 ——以平塘县为例*

舒德远¹, 顾卿先², 谢刚^{3▲}, 王维⁴, 何水运⁴

(¹ 贵州省林业科学研究院, 贵州 贵阳 550005; ² 黔东南州林业调查规划设计院, 贵州 凯里 556000; ³ 贵州科学院 贵州省山地资源研究所, 贵州 贵阳 550001; ⁴ 贵州省山地资源研究所有限公司, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 为了摸清平塘县森林、草原、湿地三大生态系统外来入侵植物本底, 本研究采用踏查、访问调查、样地调查等方法对平塘县森林、草原、湿地三大生态系统进行外来入侵植物现状调查。调查发现: (1) 平塘县森林、草原、湿地三大生态系统共有外来入侵植物 94 种, 隶属于 32 科 65 属。其中数量最多的为菊科, 共 24 种, 占总种数的 25.53%; 其次为豆科, 共 12 种, 占总种数的 12.77%; 茄科和苋科各 7 种, 均分别占总种数的 7.45%。(2) 一年生草本植物有 40 种, 占总入侵植物数量的 42.55%; 多年生草本植物有 37 种, 占总入侵植物数量的 39.36%; 藤本植物 2 种, 占总数的 2.13%; 木本植物 15 种, 占总数的 15.96%。(3) 平塘县入侵植物原产地为美洲地区的共 66 种, 占外来入侵植物总数的 70.21%; 其次是原产地为欧洲的植物 12 种, 占总数的 12.77%; 原产地为非洲的有 9 种, 占总数的 9.57%; 原产地为亚洲的有 4 种, 占总数的 4.26%; 原产地为大洋洲(澳大利亚)的有 3 种, 占总数的 3.19%。

关键词: 平塘县, 入侵植物, 生态系统

中图分类号: S771.5 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0001-05

Preliminary study on invasive plants in cone karst depressions in Guizhou: a case study on Pingtang County*

SHU Deyuan¹, GU Qingxian², XIE Gang^{3▲}, WANG Wei⁴, HE Shuiyun⁴

(¹ Guizhou Academy of Forestry, Guiyang 550005, China; ² Qiandongnan Forestry Investigation and Design Institute, Kaili 556000, China; ³ Guizhou Institute of Mountain Resources, Guizhou Academy of Sciences, Guiyang 550001, China; ⁴ Guizhou Institute of Mountain Resources Co. Ltd., Guiyang 550001, China)

Abstract: In order to explore the background of invasive plants in the forests, grasslands and wetlands in Pingtang County, we investigated the status of invasive plants in the forests, grasslands and wetlands in Pingtang County by using the methods of field survey, interview and sample plot survey. The results were as follows: (1) There were 94 species of invasive plants in Pingtang County, belonging to 65 genera and 32 families. Among them, Asteraceae had the largest number of species (24), accounting for 25.53% of the total number of species, followed by Leguminosae (12), accounting for 12.77% of the total number of species. There were 7 species of Solanaceae and Amaranthaceae, respectively, each accounting for 7.45% of the total number of species. (2) There were 40 species of annual herbs, accounting for 42.55% of the total number of invasive plants; 37 species of perennial herbs, accounting for 39.36%; 2 species of lianas, accounting for 2.13%; and 15 species of woody plants, accounting for 15.96%. (3) 66 species originated from America, accounting for 70.21% of the total number of invasive plants; 12 species originated from Europe, accounting for 12.77%; 9 species originated from Africa, accounting for 9.57%; 4 species originated from Asia, accounting for 4.26%; 3 species originated from Australia, accounting for 3.19%.

Keywords: Pingtang County, invasive plants, ecosystem

外来物种入侵事关国家生物安全、生态安全和粮食安全,是全球性的生态问题,入侵物种容易造成生态系统不平衡,破坏物种生境和减少生物多样性,还会危害农林业生产,甚至危及人类的生命健康安全^[1-8]。平塘县独特的地理位置、地形地貌、温暖湿润的气候条件以及复杂多样的自然环境,蕴育了多种多样的生物资源,生物多样性较为丰富,也是受外来物种入侵较为严重的地区。本文依据《中国外来入侵物种名单》《国家重点管理外来入侵物种名录》^[9-13],对平塘县三大系统外来入侵植物物种进行普查,摸清入侵生物本底,对制定科学防治方案、保护生态资源、改善生态环境、维护国土生态安全、促进国民经济和社会可持续发展具有十分重要的意义^[14-17]。

1 材料与方法

1.1 研究区域

平塘县位于贵州省南部(东经 106°40′29″~107°26′19″,北纬 25°29′55″~26°06′41″),地处云贵高原东南坡向广西丘陵过渡地带,是典型的“山高坡陡、土薄易旱、田高水低”的喀斯特地貌,生态环境脆弱,国土面积 2815.60 km²;属于亚热带湿润季风气候,年平均温度 17℃,多年平均降水量约 1259 mm,境内喀斯特峰丛洼地广泛发育,土壤类型多为黄壤,质地为砂壤。植被类型主要是常绿阔叶林、常绿针阔叶混交林和针叶纯林,森林覆盖率 70.74%。

1.2 调查研究方法

1.2.1 踏查

依据本区域的森林、草原、湿地分布情况设置踏查线路,踏查线路应均匀分布于主体乡镇,从而确定外来入侵物种踏查路线。于 2022 年 10 月,对平塘县境内辖 9 镇 1 乡进行全面的踏查并记录踏查路线位置、生境、主要入侵物种、发生面积及危害程度等。

1.2.2 访问调查

为了更好地补充年际差异,本研究在踏查过程中开展了访问调查,通过走访当地农资经销商、农户、林业站等,询问入侵植物的发生面积及危害程度。

1.2.3 样地调查

根据踏查结果,依据《中国外来入侵物种名单》《国家重点管理外来入侵物种名录》,选取重大危害入侵植物,在其暴发区、新发区及高危风险区等重点区域,开展样地调查,森林区域样地面积 1000 m²,草原和湿地区域样地面积 2500 m²,样地内设立样方或样线,样方数量不少于 10 个,灌丛样方面积 25 m²,草本层样方面积 1 m²。样线数量不少于 5 条,采用扫网法进行调查。

2 结果与分析

通过对研究区的调查,共有 94 种外来入侵植物,隶属于 32 科 65 属(表 1、图 1)。数量最多的为菊科,共 24 种,占总种数的 25.53%。其次为豆科,共 12 种,占总种数的 12.77%。茄科和苋科各 7 种,均分别占总种数的 7.45%。旋花科 6 种,占总种数的 6.38%。禾本科 5 种,占总种数的 5.32%。大戟科 3 种,占总种数的 3.19%。伞形科、莎草科、桃金娘科、仙人掌科、鸭跖草科各 2 种,均分别占总种数的 2.13%;夹竹桃科、景天科、藜科、柳叶菜科、龙舌兰科、落葵科、马齿苋科、牻牛儿苗科、茜草科、桑科、商陆科、十字花科、天南星科、西番莲科、玄参科、荨麻科、雨久花科、鸢尾科、紫草科、紫茉莉科各 1 种,均分别占总种数的 1.06%。

表 1 研究区外来入侵植物种类统计表

科名	属名	物种名	原产地	入侵程度
大戟科	蓖麻属	蓖麻 <i>Ricinus communis</i>	非洲	严重入侵类
	大戟属	飞扬草 <i>Euphorbia hirta</i>	非洲	局部入侵类
		斑地锦 <i>Euphorbia maculata</i>	北美洲	局部入侵类
	车轴草属	白车轴草 <i>Trifolium repens</i>	欧洲	严重入侵类
		红车轴草 <i>Trifolium pratense</i>	欧洲	严重入侵类
	刺槐属	刺槐 <i>Robinia pseudoacacia</i>	北美洲	局部入侵类
豆科	黄槐决明属	黄槐决明 <i>Senna surattensis</i>	亚洲	一般入侵类
		双荚决明 <i>Senna bicapsularis</i>	南美洲	一般入侵类
	伞房决明属	伞房决明 <i>Senna corymbosa</i>	南美洲	一般入侵类
			大洋洲	局部入侵类
	金合欢属	黑荆 <i>Acacia mearnsii</i>	(澳大利亚)	局部入侵类
	苜蓿属	紫花苜蓿 <i>Medicago sativa</i>	欧洲	一般入侵类
	山扁豆属	含羞草决明 <i>Chamaecrista mosoides</i>	南美洲	局部入侵类
	野豌豆属	长柔毛野豌豆 <i>Vicia villosa</i>	欧洲	一般入侵类
	银合欢属	银合欢 <i>Leucaena leucocephala</i>	南美洲	严重入侵类
紫穗槐属	紫穗槐属	紫穗槐 <i>Amorpha fruticosa</i>	北美洲	一般入侵类

续表 1

科名	属名	物种名	原产地	入侵程度
禾本科	狗尾草属	棕叶狗尾草 <i>Setaria palmifolia</i>	非洲	一般入侵类
	黑麦草属	黑麦草 <i>Lolium perenne</i>	欧洲	一般入侵类
		毒麦 <i>Lolium temulentum</i>	欧洲	恶性入侵类
		雀稗属 <i>Paspalum dilatatum</i>	北美洲	局部入侵类
	燕麦属	野燕麦 <i>Avena fatua</i>	美洲热带	严重入侵类
夹竹桃科	长春花属	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	非洲	局部入侵类
景天科	伽蓝菜属	落地生根 <i>Kalanchoe delagoensis</i>	非洲	一般入侵类
菊科	百日菊属	百日菊 <i>Zinnia elegans</i>	墨西哥	一般入侵类
	飞蓬属	苏门白酒草 <i>Erigeron sumatrensis</i>	南美洲	恶性入侵类
		小蓬草 <i>Erigeron canadensis</i>	北美洲	恶性入侵类
		一年蓬 <i>Erigeron annuus</i>	北美洲	恶性入侵类
	鬼针草属	香丝草 <i>Erigeron bonariensis</i>	南美洲	严重入侵类
		春飞蓬 <i>Erigeron philadelphicus</i>	北美洲	局部入侵类
		三叶鬼针草 <i>Bidens pilosa</i>	南美洲	恶性入侵类
	藿香蓟属	大狼把草 <i>Bidens frondosa</i>	北美洲	恶性入侵类
		藿香蓟 <i>Ageratum conyzoides</i>	墨西哥	恶性入侵类
	假臭草属	假臭草 <i>Praxelis clematidea</i>	南美洲	恶性入侵类
	金光菊属	黑心金光菊 <i>Rudbeckia hirta</i>	北美洲	一般入侵类
		剑叶金鸡菊 <i>Coreopsis lanceolata</i>	北美洲	局部入侵类
	金鸡菊属	大花金鸡菊 <i>Coreopsis grandiflora</i>	美洲热带	一般入侵类
		两色金鸡菊 <i>Coreopsis tinctoria</i>	北美洲	有待观察类
	苦苣菜属	续断菊 <i>Sonchus asper</i>	欧洲	一般入侵类
	联毛紫菀属	钻叶紫菀 <i>Symphotrichum subulatum</i>	北美洲	恶性入侵类
	牛膝菊属	牛膝菊 <i>Galinsoga parviflora</i>	南美洲	严重入侵类
		粗毛牛膝菊 <i>Galinsoga quadriradiata</i>	南美洲	严重入侵类
	秋英属	秋英 <i>Cosmos bipinnatus</i>	墨西哥	一般入侵类
	万寿菊属	万寿菊 <i>Tagetes erecta</i>	北美洲	一般入侵类
	向日葵属	菊苣 <i>Helianthus tuberosus</i>	北美洲	一般入侵类
	野苘蒿属	野苘蒿 <i>Crassocephalum crepidoides</i>	非洲	严重入侵类
	一枝黄花属	加拿大一枝黄花 <i>Solidago canadensis</i>	北美洲	恶性入侵类
	紫茎泽兰属	紫茎泽兰 <i>Ageratina adenophora</i>	南美洲	恶性入侵类
藜科	藜属	土荆芥 <i>Dysphania ambrosioides</i>	热带美洲	恶性入侵类
柳叶菜科	月见草属	待宵草 <i>Oenothera biennis</i>	南美洲	一般入侵类
龙舌兰科	龙舌兰属	龙舌兰 <i>Agave americana</i>	美洲热带	一般入侵类
落葵科	落葵薯属	落葵薯 <i>Anredera cordifolice</i>	南美洲	恶性入侵类
马齿苋科	土人参属	土人参 <i>Talinum paniculatum</i>	南美洲	一般入侵类
牻牛儿苗科	老鹳草属	野老鹳草 <i>Geranium carolinianum</i>	北美洲	严重入侵类
茜草科	丰花草属	阔叶丰花草 <i>Spermacoce alata</i>	南美洲	恶性入侵类
	假酸浆属	假酸浆 <i>Nicandra physaloides</i>	南美洲	局部入侵类
	曼陀罗属	曼陀罗 <i>Datura stramonium</i>	北美洲	严重入侵类
		喀西茄 <i>Solanum aculeatissimum</i>	南美洲	严重入侵类
	茄科	茄属 <i>Solanum pseudocapsicum</i>	南美洲	一般入侵类
		牛茄子 <i>Solanum capsicoides</i>	南美洲	局部入侵类
		灯笼果 <i>Physalis peruviana</i>	南美洲	一般入侵类
酸浆属属		苦藟 <i>Physalis angulata</i>	南美洲	局部入侵类

续表 1

科名	属名	物种名	原产地	入侵程度
伞形科	胡萝卜属	野胡萝卜 <i>Daucus carota</i>	欧洲	严重入侵类
	天胡荽属	南美天胡荽 <i>Hydrocotyle verticillata</i>	热带美洲	局部入侵类
桑科	大麻属	大麻 <i>Cannabis sativa</i>	亚洲	一般入侵类
莎草科	莎草属	香附子 <i>Cyperus rotundus</i>	亚洲	一般入侵类
		风车草 <i>Cyperus alternifolius</i>	非洲	严重入侵类
商陆科	商陆属	美洲商陆 <i>Phytolacca americana</i>	北美洲	严重入侵类
十字花科	豆瓣菜属	豆瓣菜 <i>Nasturtium officinale</i>	欧洲、西亚	一般入侵类
		大叶桉 <i>Eucalyptus robusta</i>	大洋洲 (澳大利亚)	一般入侵类
		赤桉 <i>Eucalyptus camaldulensis</i>	大洋洲 (澳大利亚)	一般入侵类
桃金娘科	桉属			
天南星科	大藻属	大藻 <i>Pistia stratiotes</i>	南美洲	恶性入侵类
西番莲科	西番莲属	西番莲 <i>Passiflora caerulea</i>	南美洲	一般入侵类
		单刺仙人掌 <i>Opuntia monacantha</i>	南美洲	严重入侵类
仙人掌科	仙人掌属	梨果仙人掌 <i>Opuntia ficusindica</i>	墨西哥	严重入侵类
		空芯莲子草 <i>Alternanthera philoxeroides</i>	南美洲	恶性入侵类
苋科	青葙属	青葙 <i>Celosia argentea</i>	亚洲	严重入侵类
		反枝苋 <i>Amaranthus retroflexus</i>	南美洲	恶性入侵类
		绿德苋 <i>Amaranthus hybridus</i>	美洲热带	严重入侵类
苋科	苋属	尾穗苋 <i>Amaranthus caudatus</i>	热带美洲	局部入侵类
		皱果苋 <i>Amaranthus viridis</i>	非洲	严重入侵类
		凹头苋 <i>Amaranthus blitum</i>	热带美洲	严重入侵类
玄参科	婆婆纳属	阿拉伯婆婆纳 <i>Veronica persica</i>	欧洲	局部入侵类
		变色牵牛 <i>Ipomoea indica</i>	南美洲	一般入侵类
		裂叶牵牛 <i>Ipomoea nil</i>	南美洲	严重入侵类
旋花科	番薯属	圆叶牵牛 <i>Ipomoea purpurea</i>	南美洲	恶性入侵类
		三裂叶薯 <i>Ipomoea triloba</i>	热带美洲	严重入侵类
		莠萝松 <i>Ipomoea quamoclit</i>	热带美洲	一般入侵类
苋科	菟丝子属	欧洲菟丝子 <i>Cuscuta europaea</i>	欧洲	一般入侵类
荨麻科	冷水花属	小叶冷水花 <i>Pilea microphylla</i>	南美洲	一般入侵类
鸭跖草科	紫露草属	紫鸭跖草 <i>Tradescantia pallida</i>	北美洲	一般入侵类
		吊竹梅 <i>Tradescantia zebrina</i>	北美洲	一般入侵类
雨久花科	凤眼蓝属	凤眼蓝 <i>Eichhornia crassipes</i>	南美洲	恶性入侵类
鸢尾科	雄黄兰属	雄黄兰 <i>Crocosmia crocosmiiflora</i>	非洲	一般入侵类
紫草科	聚合草属	聚合草 <i>Symphytum officinale</i>	欧洲	一般入侵类
紫茉莉科	紫茉莉属	紫茉莉 <i>Mirabilis jalapa</i>	南美洲	严重入侵类

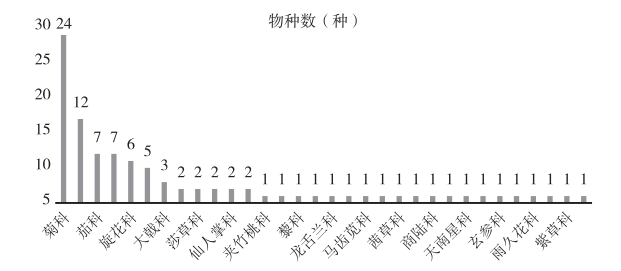


图 1 研究区外来入侵植物组成及数量

按照生活型,将研究区外来入侵植物分为草本、藤本和木本植物。而草本植物又分为一年生草本和多年生草本。其中一年生草本植物有 40 种,占总入侵植物数量的 42.55%;多年生草本有 37 种,占总入侵植物数量的 39.36%;藤本植物 2 种,占 2.13%;木本植物 15 种,占 15.96%。说明平塘县喀斯特地貌的外来入侵植物以草本植物为主,占全部入侵物种的 81.91%,共计 77 种。

通过中国外来入侵物种信息系统确定入侵植物原产地(<http://www.iplant.cn/ias/>)。根据研究区外来入侵植物种属特征,对比原产地气候类型,对各入侵植物进行原产地分析。结果发现,平塘县入侵植物的原产地包括澳大利亚、北美洲、非洲、美洲热带、墨西哥、南美洲、欧洲、西亚、亚洲等国家和地区,原产地范围非常广泛,但大多数入侵植物的原产地为美洲地区,共 66 种,占外来入侵植物总数的 70.21%;其次是原产地为欧洲的植物,有 12 种,占总种数的 12.77%;非洲的有 9 种,占总数的 9.57%;亚洲的有 4 种,占总数的 4.26%;大洋洲(澳大利亚)的有 3 种,占总数的 3.19%。

3 结论

(1)通过实地调查,平塘县共有 94 种外来入侵植物,隶属于 32 科 65 属。数量最多的为菊科,共 24 种,占总种数的 25.53%。其次为豆科,共 12 种,占总种数的 12.77%。茄科和苋科各 7 种,均分别占总种数的 7.45%。旋花科 6 种,占总种数的 6.38%。禾本科 5 种,占总种数的 5.32%。大戟科 3 种,占总种数的 3.19%。伞形科、莎草科、桃金娘科、仙人掌科、鸭跖草科各 2 种,均分别占总种数的 2.13%;夹竹桃科、景天科、藜科、柳叶菜科、龙舌兰科、落葵科、马齿苋科、牻牛儿苗科、茜草科、桑科、商陆科、十字花科、天南星科、西番莲科、玄参科、荨麻科、雨久花科、鸢尾科、紫草科、紫茉莉科各 1 种,均分别占总种数的 1.06%。

(2)平塘县外来入侵植物中一年生草本植物有 40 种,占总入侵植物数量的 42.55%;多年生草本植物有 37 种,占总入侵植物数量的 39.36%;藤本植物 2 种,占总数的 2.13%;木本植物 15 种,占总数的 15.96%。说明平塘县喀斯特地貌的外来入侵植物以草本植物为主,占全部入侵物种的 81.91%,共计 77 种。

(3)平塘县入侵植物原产地为美洲地区的共 66 种,占外来入侵植物总数的 70.21%;其次是原产地为欧洲的植物 12 种,占总种数的 12.77%;原产地为非洲的有 9 种,占总数的 9.57%;原产地为亚洲的有 4 种,占总数的 4.26%;原产地为大洋洲(澳大利亚)的有 3 种,占总数的 3.19%。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 李星,金荷仙. 植物入侵研究[J]. 农学学报,2013,3(3):39-43.
- [2] 王瑞,黄宏坤,张宏斌,等. 中国外来入侵物种防控法规和管理机制空缺分析[J]. 植物保护,2022,48(4):2-9.
- [3] 陈宝雄,孙玉芳,韩智华,等. 我国外来入侵生物防控现状、问题和对策[J]. 生物安全学报,2020,29(3):157-163.
- [4] 赵添羽,何蕊,华玉涛. 我国“十三五”时期重要外来物种入侵防控科技进展与展望[J]. 生物安全学报,2022,31(2):95-102.
- [5] 宋佳琳,王慧,刘红梅,等. 保定市清苑区外来入侵植物及其入侵风险评估[J]. 农业资源与环境学报,2023,40(2):314-323.
- [6] QIU J. China battles army of invaders[J]. Nature,2013,503(7477):450-451.
- [7] WAN F H, Yang N W. Invasion and management of agricultural alien insects in China[J]. Annual review of entomology, 2016,61(1):77-98.
- [8] 王瑞,周忠实,张国良,等. 重大外来入侵杂草在我国的分布危害格局与可持续治理[J]. 生物安全学报,2018,27(4):317-320.
- [9] 国家环保总局. 关于发布中国第一批外来入侵物种名单的通知[EB/OL]. (2003-01-10)[2023-01-21]. https://www.mee.gov.cn/gkml/zj/wj/200910/t20091022_172155.htm.
- [10] 环境保护部. 关于发布中国第二批外来入侵物种名单的通知[EB/OL]. (2010-01-07)[2023-01-21]. https://www.mee.gov.cn/gkml/hbb/bwj/201001/t20100126_184831.htm.
- [11] 环境保护部,中国科学院. 关于发布中国外来入侵物种名单(第三批)的公告[EB/OL]. (2014-08-20)[2023-01-21]. https://www.mee.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201408/t20140828_288367.htm.
- [12] 环境保护部,中国科学院. 关于发布《中国自然生态系统外来入侵物种名单(第四批)》的公告[EB/OL]. (2016-12-20)[2023-01-21]. https://www.mee.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201612/t20161226_373636.htm.

基于生物信息学和分子对接技术探讨阔叶十大功劳调节免疫干预糖尿病视网膜病变的研究*

张楠楠¹, 姜运会¹, 杨凯平², 李 军^{1▲}

(¹ 贵州中医药大学 基础医学院, 贵州 贵阳 550025; ² 贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的:**基于生物信息学和分子对接技术探讨糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)、免疫与阔叶十大功劳之间的关系。**方法:**通过文献、Symmap、Swisstarget 和 TCMSP 数据库获取十大功劳的靶点;从 GEO 获取 GSE53257、GSE60436 基因芯片数据集,并应用 GEO2R 工具进行数据预处理,使用 R 软件包 stats 对数据进行 PCA 分析评估,使用 R 语言 CIBERSORT 包进行免疫浸润和 WGCNA 分析;将数据集得到的差异表达基因、十大功劳靶点和 WGCNA 获得的免疫相关基因取交集;利用 GeneMANIA 数据库预测交集靶点相关的基因并构建关键基因的相互作用网络图,并借助于 DAVID 数据库对交集基因进行 GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析;最后进行分子对接,明确得出十大功劳发挥作用的主要化合物。**结果:**获得 Hub genes 8 个(CDK2、CDK1、CHEK1、TP53、CDK6、CCND1、TYMS 和 CDC45),KEGG 主要富集在黑色素瘤、胶质瘤和 cAMP 信号通路;通过分子对接发现其中 7 个 Hub genes(CDK6、CHEK1、CDK2、CDK1、CCNA2、TP53、TYMS)的蛋白可以与十大功劳中的槲皮素、杜鹃花素、小檗碱、异鼠李素等 11 种化合物进行良好的结合。**结论:**本研究通过生物信息学和分子对接技术初步阐释了免疫、十大功劳与 DR 三者之间的关系,为十大功劳治疗 DR 的临床应用提供理论依据。

关键词: 糖尿病视网膜病变,免疫,阔叶十大功劳

中图分类号:R285 文献标识码:A 文章编号:1003-6563(2024)02-0005-09

Mechanism of *Mahonia bealei*(Fort.) Carr. regulating immunity in diabetic retinopathy based on bioinformatics and molecular docking*

ZHANG Nannan¹, JIANG Yunhui¹, YANG Kaiping², LI Jun^{1▲}

(¹School of Basic Medical Sciences, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; ²School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

[13] 中华人民共和国农业农村部. 国家重点管理外来入侵物种名录(第一批)[EB/OL]. (2013-03-20)[2023-01-21]. http://www.moa.gov.cn/nybg/b/2013/dsanq/201712/t20171219_6119282.htm.

[14] 强胜,张欢. 中国农业生态系统外来植物入侵及其管理现状[J]. 南京农业大学学报,2022,45(5):957-980.

[15] 李惠茹,严靖,杜诚,等. 中国外来植物入侵风险评估研究[J]. 生态学报,2022,42(16):6451-6463.

[16] 李嵘,邓涛. 云南外来入侵植物现状和防控策略[J]. 西部林业科学,2021,50(5):23-35.

[17] 刘艳杰,黄伟,杨强,等. 近十年植物入侵生态学重要

研究进展[J]. 生物多样性,2022,30(10):276-292.

收稿日期:2023-02-21;修回日期:2023-02-21

基金项目:贵州省科技支撑项目(黔科合支撑[2023]一般048);贵州省林业科研项目(黔林科合[2023]21号)。

作者简介:舒德远(1990-),男,贵州绥阳人,汉,大学本科,工程师,从事林业调查规划设计研究工作。

▲通讯作者:谢刚(1987-),男,贵州龙里人,汉,硕士研究生,高级工程师,研究方向:林业、水土保持与土地资源。

Abstract: This study explored the relationship between Diabetic Retinopathy (DR), Immunity and *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. based on bioinformatics and molecular docking. The targets of *Mahonia bealei* were obtained from literature and Symmap, Swisstarget and TC MSP databases. the GSE53257 and GSE60436 gene microarray datasets were obtained from GEO, and the GEO2R tool was applied to pre-process the data. The data was evaluated by PCA analysis using the R package stats, and the R language CIBERSORT package was used for immune infiltration and WGCNA analysis. The differentially expressed genes obtained from the dataset, the targets of *Mahonia bealei*, and the immune-related genes obtained by WGCNA were intersected. The GeneMANIA database was used to predict the genes related to the intersection targets and construct the interaction network map of the key genes. GO functional annotation and KEGG pathway enrichment of the intersection genes were performed with the help of DAVID database. Finally, molecular docking was performed to clarify the main active compounds in *Mahonia bealei*. Eight Hub genes (*CDK2*, *CDK1*, *CHEK1*, *TP53*, *CDK6*, *CCND1*, *TYMS* and *CDC45*) were obtained. KEGG was mainly enriched in melanoma, glioma and cAMP signaling pathways. The proteins of seven of the Hub genes (*CDK6*, *CHEK1*, *CDK2*, *CDK1*, *CCND1*, *TP53* and *TYMS*) were found to bind well to 11 compounds (quercetin, rhodopsin, berberine, isorhamnetin, etc.) in *Mahonia bealei* by molecular docking. This study initially elucidated the relationship between immunity, *Mahonia bealei* and DR through bioinformatics and molecular docking, and provided a theoretical basis for the clinical application of *Mahonia bealei* in the treatment of DR.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Immunity, *Mahonia bealei* (Fort.) Carr.

近些年来由于人们生活习惯和饮食结构发生了巨大的改变,糖尿病已日渐成为全球公共的卫生问题,而 DR 是糖尿病最典型的并发症之一,其随着糖尿病的流行而快速增长。据统计,2015 年世界上大约有 4.15 亿人患有糖尿病,我们估计这一数字到 2040 年将升高到 6.42 亿^[1]。DR 是糖尿病视网膜微血管受损后的结果,其可造成糖尿病视网膜缺血、血管通透性不断增加、视网膜新生血管增生和糖尿病黄斑水肿^[2]。DR 的发病机制比较错综复杂,现阶段仍未完全被揭示。目前西医在临床上对于 DR 的治疗主要分为三大板块,即激光光凝治疗、玻璃体切割术及药物治疗^[3],但均存在一定的局限性和不良反应,因此仍需要对 DR 进行深入的研究,并寻找潜在治疗靶点和药物。

我国传统中药一直以来作为天然的免疫调节剂和促进剂,在提高机体免疫功能、抗病毒及抗肿瘤等方面均有着不可忽视的作用^[4]。阔叶十大功劳 *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. 俗名土黄柏、土黄连、黄天竹等,是贵州常用的苗药之一。曹国琼^[5]等人的研究表明,阔叶十大功劳的根的提取物具有明显的降血糖作用,并能通过降低血清游离脂肪酸水平抑制氧化应激,起到控制血糖的作用。现代研究表明,阔叶十大功劳中所含化学成分主要为生物碱类、黄酮类及挥发油类等,药理活性主要为抗氧化、抗炎和抑菌等^[6]。且近年来研究发现,十大功劳对机体免疫

功能有一定的增强及调节作用,杜祥月的实验结果^[7]表明,十大功劳对肺气虚小鼠的特异性和非特异性、细胞因子和黏膜均具有免疫调节作用。除此之外,曹国琼^[8]等人的研究结果表明,阔叶十大功劳根的各种提取物,如水提取物、乙醇提取物、正丁醇提取物、乙酸乙酯提取物等都具有一定的抗炎作用,其含有的多种生物活性物质可以提高机体的免疫力^[9]。

依据已有的研究成果,糖尿病视网膜病变的发病机制与众多因素相关,如炎症、免疫等。目前关于使用十大功劳治疗糖尿病视网膜病变仍未见报道,因此,研究阔叶十大功劳、免疫与 DR 三者之间的关系,或许可以为 DR 的治疗提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 DR 数据集的筛选

借助 NCBI 平台下的基因表达综合数据库 GEO^[10] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 筛选出 2 个 DR 数据集,即 GSE60436 和 GSE53257,并使用 GEO2R 对其进行预处理,将预处理后的表达矩阵合并。

1.2 免疫浸润及加权基因共表达网络分析

使用 R 语言的 CIBERSORT 包^[11]对 1.1 合并的表达矩阵进行免疫浸润分析,将免疫浸润分析得到的具有显著差异的模块($P < 0.05$)进行加权基因共表达网络分析(WGCNA, Weighted correlation network analysis),WGCNA 是用来详述不同样品彼此之间基因关联模式的系统生物学方法^[12]。

1.3 阔叶十大功劳的活性成分与靶点的收集

利用文献、SymMap^[13]数据库(<http://www.symmap.org/>)和 TCMSP^[14]数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcmsp.php>)获取十大功劳的活性成分,使用 SwissTargetPrediction^[15](<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、SEA(<https://sea.bkslab.org>)和 STITCH(<http://stitch.embl.de/>)数据库预测活性成分潜在靶点。利用 Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线辅助工具获取数据集得到的 DEGs、十大功劳的靶点和 WGCNA 获取的免疫相关基因的交集基因。

1.4 GO 以及 KEGG 通路富集分析

DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)能够对我们所分析的基因进行系统的提取并且展示其中所涉及到的疾病、蛋白以及进行(Gene Ontology, GO)功能注释分析与(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,很大程度的帮助了学者从分子层次更为深入细致地去了解基因之间的富集关系。将前面得到的 91 个交集基因导入到 DAVID 平台,对其进行 GO 功能注释分析和 KEGG 信号通路分析。GO 分析用于注释基因和基因产物的功能,包括三个处理过程,即细胞组分(cellular components, CC)、分子功能(molecular function, MF)、生物学过程(biological process, BP)。随即采用微生信在线工具(<https://www.bioinformatics.com.cn>)对其进行可视化分析,筛选出 $P < 0.05$ 的生物过程和通路。

1.5 蛋白互作与 Hub gene 的筛选

利用 STRING 在线工具(<https://cn.string-db.org/>)和 Cytoscape3.9.1 进行 PPI 分析并筛选前 10

个 Hub genes。

1.6 基因相关性分析

使用 GeneMANIA^[16](<http://www.genemania.org>)数据库预测与交集靶点相关的基因并构建关键基因的相互作用网络图。

1.7 分子对接

将 8 个 Hub genes 与对应的十大功劳的成分进行分子对接。通过 RCSB PDB(<http://www.rcsb.org/>)和 Uniprot^[17]数据库(<https://www.uniprot.org/>)中检索出关键基因所编码的蛋白的 3D 结构,再利用 TCMSP 数据库获取活性化合物的小分子结构,最后导入到 DS BIOVIA Discovery Studio 2016 软件进行分子对接。

2 结果

2.1 DR 的差异基因筛选

将 GEO 数据库筛选得到的 DR 数据集(GSE60436 和 GSE53257)使用 GEO2R 进行预处理(疾病组 vs 对照组),以 $|\log_2 FC| \geq 0.5$ 与 $P < 0.05$ 为前提条件去筛选差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs),将预处理后的表达矩阵合并后进行均一化处理;使用 R 软件包 stats(version 3.6.0)进行二维主成分分析(PCA),评估了消除批次效应后的数据集中 DR 和健康样品中的分布模式,发现数据集中 DR 和健康样品的分布具有显著差异,如图 1(b);把表达矩阵利用 R 语言中的 Limma 包进行基因差异分析,如图 1(c)所示,其中蓝色(右)表示有 1106 个 DEGs,为显著上调(Up regulation),红色(左)表示有 1154 个 DEGs,为显著下调(Down regulation),灰色(中间)表示无显著差异表达的基因(Not changed)。前 40 个 DEGs 绘制热图,如图 1(d)所示,Normal 表示对照组,DR 表示疾病组,颜色越浅表示其表达量越高,颜色越深表示表达量越低。

2.2 免疫浸润及 WGCNA 分析

选用 R 语言的 CIBERSORT 包进行免疫浸润分析,共得到 3 个具有显著差异的表型($P < 0.05$),分别是 resting mast cells(静息肥大细胞)、eosinophils

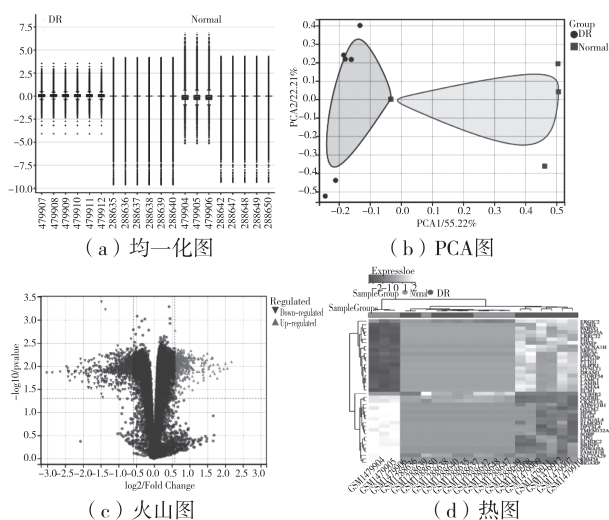


图 1 基因差异分析

(嗜酸性粒细胞) 和 M0 macrophages (M0 巨噬细胞), 如图 2(a)。为了进一步了解基因表达与免疫细胞群丰度的关系, 利用 R 软件包进行 WGCNA 分析, 依据前 50% 可变基因的表达谱建立了加权共表达网络 (WGCNA), 将免疫浸润得到的 M0 macrophages、resting mast cells 和 eosinophils 3 个有显著差异的表型进行显著性关联分析, 确定了与浸润免疫细胞相关的重要基因模块, 得到模块与临床特征相关性分析的热图与免疫细胞和模块的相关性散点图, 即图 2(b) 和图 2(c), 其模块与临床特征相关性分析的数值越大, 说明其相关性越强; 图 2(c) 为 mast cells resting 表型和模块的相关性散点图 (当 $P < 0.05$ 且 r 近似等于 1 时则其相关性越高)。

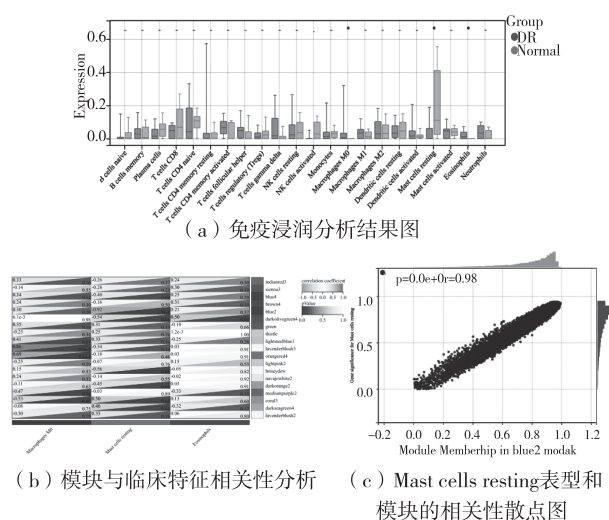


图 2 免疫浸润分析

在我们的研究中, 用 $\beta = 8$ (无标度网络 $R^2 = 0.50$) 作为建立无标度网络的软阈值, 如图 3(a) 和 (b)。随即计算表达矩阵中每个基因的 MAD (Median Absolute deviation), 剔除了 MAD 最小的前 50% 的基因, 通过 R 软件包 WGCNA 的 goodSamplesGenes 方式去除了离群的基因和样本, 将敏感度设置为 3, 此外还合并了距离小于 0.25 的模块, 最终获得了 19 个共表达模块, 如图 3(c) 和图 3(d) 所示, 提取所有模块的免疫相关基因, 共得到 12252 个免疫相关基因。

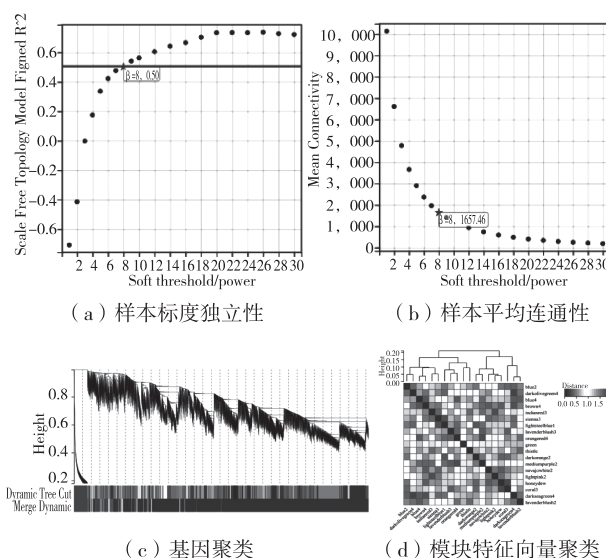


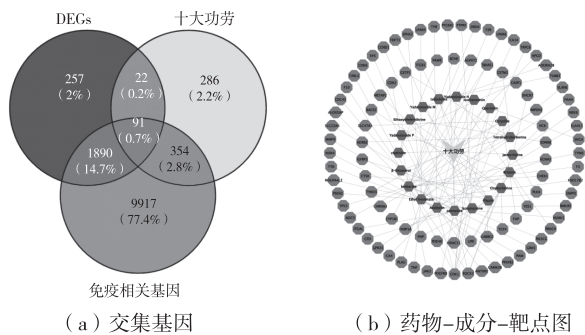
图 3 WGCNA 分析

2.3 阔叶十大功劳活性成分与免疫相关基因的获取

以口服利用度 $OB > 30\%$ 和药物相似度 $> 0.18\%$ 为前提条件, 在文献, SymMap 和 TCMSP 数据库共获得 28 个十大功劳的活性成分, 具体信息如表 1 所示。利用 SwissTargetPrediction、STITCH、SEA 数据库预测这 28 个成分的靶点, 共得到 753 个符合条件的十大功劳的药物靶点, 将这 753 个靶点与上述过程中得到的 2260 个 DEGs 和通过 WGCNA 得到的 12252 个免疫相关基因利用 Venny 2.1.0 在线工具取交集, 共得到 *CDK2*、*BCHE*、*SYK*、*CCND1*、*F10*、*CDK6* 等 91 个交集基因, 如图 4(a) 所示。将这 91 个交集基因通过 Cytoscape 3.9.1 软件作药物-成分-靶点图, 如图 4(b) 所示。

表 1 阔叶十大功劳的成分信息表

Mol ID	Molecule Name	OB/%	DL/%
MOL005107	Ethoxychelerythrine	62.21	0.88
MOL001458	Coptisine	30.67	0.86
MOL002904	Oxyberberine	36.68	0.82
MOL001454	berberine	36.86	0.78
MOL001455	Tetrahydroberberine	53.83	0.77
MOL006397	Jatrorrhizine	30.44	0.75
MOL004096	Epifriedelanol Acetate	31.18	0.74
MOL001987	β -Sitosterol	33.94	0.7
MOL008112	Bruceine C	31.38	0.66
MOL000785	palmitine	64.6	0.65
MOL004197	Corydine	37.16	0.55
MOL006443	Stepharanine	77.79	0.54
MOL003851	Isoramanone	39.97	0.51
MOL004094	Britanin	33.73	0.41
MOL009295	Flazin	94.28	0.39
MOL008091	Yadanzioside I	61.13	0.38
MOL004763	Isoboldine	39.53	0.37
MOL008089	Yadanzioside H	62.77	0.32
MOL008110	Bruceoside B	56.54	0.32
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
MOL008077	Yadanzioside B	46.16	0.31
MOL004093	Azaleatin	54.28	0.3
MOL008093	Yadanzioside J	38.7	0.3
MOL008105	Yadanzioside P	58.76	0.29
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
MOL008097	Yadanzioside L	31.37	0.27
MOL008099	Yadanzioside M	45.04	0.23
MOL001495	Ethyllinolenate	46.1	0.2



(a) 交集基因

(b) 药物-成分-靶点图

注：中部倒三角为药物阔叶十大功劳，六边形为药物有效成分，八边形为靶点。

图 4 Venny 图与药物-成分-靶点图

2.4 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析

基于 2.3 的结果,我们采用 DAVID 和微生信在线辅助工具对 91 个交集基因进行了 GO 富集分析

和 KEGG 信号通路分析以及可视化($P<0.05$ 被视为具有显著意义)。如图 5(a) 所示,BP 的分析中排名靠前的有炎症反应 (inflammatory response)、细胞衰老 (cellular senescence) 和小胶质细胞的激活 (microglial cell activation) 等;CC 分析结果表明,基因主要集中分布在溶酶体 (lysosome) 和内质网 (endoplasmic reticulum) 上等;MF 分析结果表明,受体结合 (receptor binding) 和细胞周期蛋白结合 (cyclin binding) 等相关的分子功能排名靠前。

如图 5(b) 所示,KEGG 信号通路分析结果显示有 7 个基因 (CAMK2B, LIPE, ROCK2, PTGER2, PDE4D, F2R, ADRB2) 主要富集在 cAMP 信号通路上,5 个基因 (CAMK2B, PDGFRB, CDK6, CCND1, TP53) 主要富集胶质瘤 (Glioma), 4 个基因 (PDGFRB, CDK6, CCND1, TP53) 主要富集在黑色素瘤上 (Cushing syndrome) 等。

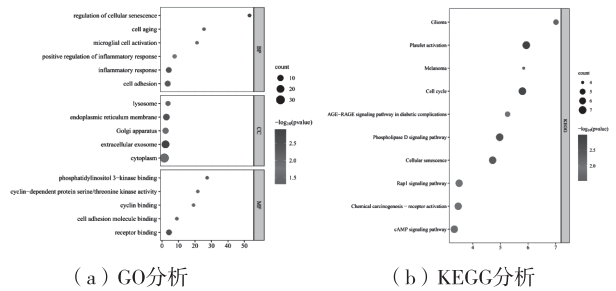


图 5 富集分析

2.5 PPI 及 Hub genes 筛选

将上述 91 个交集基因利用 STRING 和 Cytoscape 进行 PPI 分析,选择置信度为高(0.7),得到一个具有 54 个节点和 81 条边的交叉靶向 PPI 图,如图 6(a)。利用 Cytoscape 中的 Cytohubba 插件筛选前 10 个 Hub genes,如图 6(b),HCK 和 SNCA 与前 8 个 Hub genes 无关联,因此在图 6(b)中不做展示。

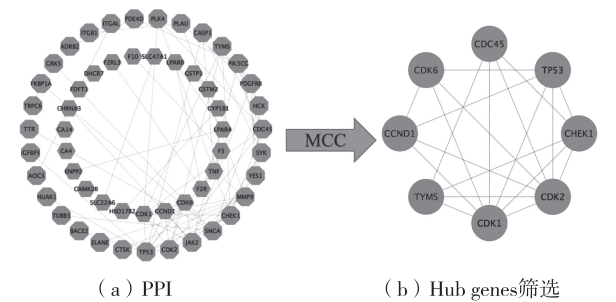


图 6 蛋白交互与 Hub genes 筛选

2.6 基因相关性分析

另外,我们对这 8 个基因进行了相关性分析,如图 7 所示。发现其中 8 个基因 (*TYMS*、*CDC45*、*CDK6*、*CHEK1*、*CDK1*、*TP53*、*CDK2* 和 *CCND1*) 与 20 个基因密切相关。

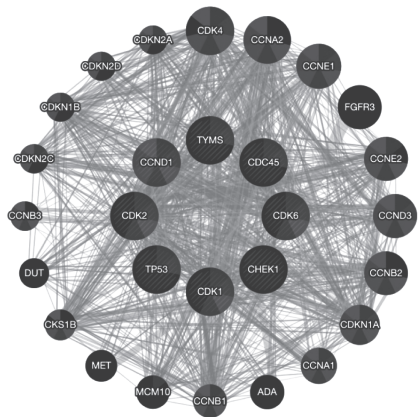


图 7 基因相关性分析

2.7 分子对接

将 8 个 Hub genes 编码的蛋白和对应的化合物结构导入 DS BIOVIA Discovery Studio 2016 软件进行分子对接。其对接分数如表 2 所示(未显示的蛋白表明其无对接结果),其中 *Quercetin* 与 *CDK6* 对接分数为 124.46, *Azaleatin* 与 *CDK6* 对接分数为 121.602, *isorhamnetin* 与 *CHEK1* 对接分数为 118.389。将其中对接分数最高的 8 个化合物(图 8)进行展示,对接分数越高,说明化合物与治疗靶点的亲和力越好。

表 2 分子对接结果

靶 点	成 分	对接分数
CDK6	<i>Quercetin</i> 槲皮素	124.46
CDK6	<i>Azaleatin</i> 杜鹃花素	121.602
CHEK1	<i>isorhamnetin</i> 异鼠李素	118.389
CDK6	<i>isorhamnetin</i> 异鼠李素	113.454
CDK2	<i>isorhamnetin</i> 异鼠李素	110.772
CDK2	<i>Quercetin</i> 槲皮素	110.151
CHEK1	<i>berberine</i> 小檗碱	109.922
CDK2	<i>Isoboldine</i> 异波尔定碱	105.458
CHEK1	<i>Britanin</i> 不列颠宁	103.148
CCNA2	<i>Britanin</i> 不列颠宁	101.979
TP53	<i>berberine</i> 小檗碱	97.6028

续表 2

靶 点	成 分	对接分数
CDK2	<i>Britanin</i> 不列颠宁	96.5773
CDK2	<i>Tetrahydroberberine</i> 四氢小檗碱	94.3055
CDK2	<i>Azaleatin</i> 杜鹃花素	94.0953
CDK2	<i>Oxyberberine</i> 氧化小檗碱	90.89
CDK2	<i>Jatrorrhizine</i> 药根碱	90.6722
CDK1	<i>Britanin</i> 不列颠宁	89.8448
CDK2	<i>berberine</i> 小檗碱	88.0029
CDK2	<i>palmitine</i> 巴马汀	86.6303
CDK1	<i>Azaleatin</i> 杜鹃花素	82.3932
CDK1	<i>isorhamnetin</i> 异鼠李素	74.2237
CDK1	<i>berberine</i> 小檗碱	72.3671
CDK1	<i>Quercetin</i> 槲皮素	70.5613
TYMS	<i>berberine</i> 小檗碱	56.5521

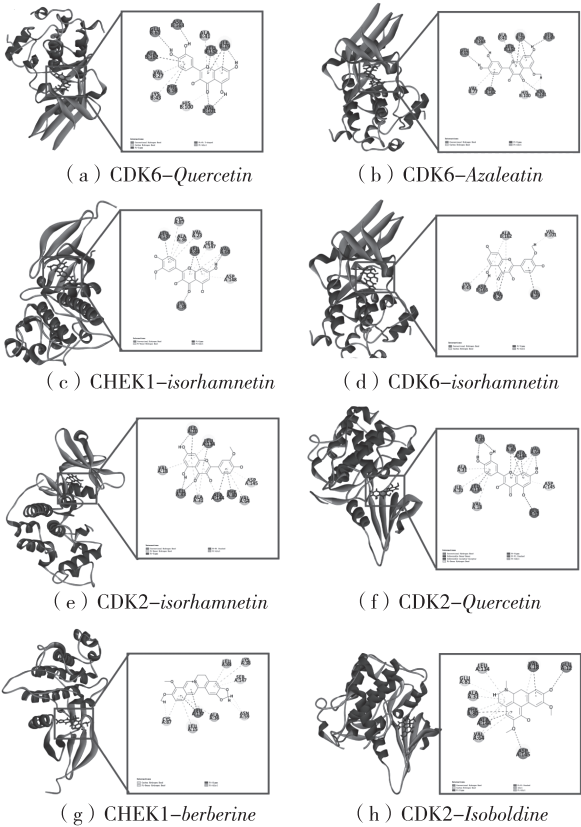


图 8 分子对接结果图

3 讨论

本研究主要应用生物信息学和分子对接技术探讨免疫、十大功劳与糖尿病视网膜病变的关系。我们将 8 个 Hub genes 进行了分子对接,分子对接显

示,其中 7 个 Hub genes (*CDK6*、*CHEK1*、*CDK2*、*CDK1*、*CCNA2*、*TP53*、*TYMS*)的蛋白可以与十大功劳中的 11 种化合物进行良好的结合(主要为:*CDK6-Quercetin*; *CDK6-Azaleatin*; *CHEK1-isorhamnetin*; *CDK6-isorhamnetin*; *CDK2-isorhamnetin*; *CDK2-Quercetin*; *CHEK1-berberine*; *CDK2-Isoboldine*)。

文献研究表明,槲皮素具有减少毛细血管脆性、抑制血管生成、抑制细胞凋亡和抗氧化等功能^[18],另外在高糖条件下槲皮素可以抑制 HRMECs(人视网膜微血管内皮细胞)活力,从而缓解 DR^[19]。异鼠李素属于黄酮醇类,以其抗氧化潜力而闻名^[20],长期以来一直因其潜在的抗糖尿病作用而备受关注^[21]。据报道,异鼠李素可以缓解 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)的共同代谢并发症^[22]。王宁^[23]等人的研究表明,小檗碱能够显著抑制视网膜内皮细胞中 VEGF(血管内皮生长因子)和 HIF-1 α (缺氧诱导因子)的表达以及抑制胰岛素诱导的视网膜内皮细胞体外新生血管形成,借此得以有效的控制胰岛素治疗的糖尿病小鼠糖尿病视网膜病变的发生和发展。尹竹军^[24]等人的实验结果也表明,小檗碱可以通过调节葡萄糖脂代谢和抑制 HIF-1 α /VEGF/NF- κ B 途径来预防 DR 的发展,这说明小檗碱很有可能是治疗 DR 的潜在药物。代谢综合征(MetS)是 2 型糖尿病、心血管疾病和中风的不利因素,有充足的证据显示,巴马汀可以预防 MetS 以及可能与 MetS 有关的心血管疾病、骨质疏松症和骨关节炎,而这些保护作用是由巴马汀的抗氧化和抗炎特性介导的^[25]。因此,我们判断十大功劳治疗 DR 的主要成分可能为槲皮素、小檗碱、异鼠李素等。

GO 功能注释分析的结果表明,我们所获得的 8 个 Hub genes 主要参与了炎症反应、细胞衰老和小胶质细胞的激活,并且基因主要定位在细胞的溶酶体和内质网上。DR 最初被认为是微血管病变,是由于视网膜微血管系统异常,如微动脉瘤和无细胞毛细血管^[26],然而,已经有足够的证据表明炎症影响着 DR 的进展^[27-28]。这一发现促使人们对 DR 的发生发展有了新的认识,现在对 DR 的研究集中在炎症和免疫系统的失调中^[29]。DR 通常被视为糖尿病的微血管并发症,并根据血管的异常进行分类^[30]。然而,在这些血管发生变化之前免疫细胞的激活发生就已经可以被检测到^[31],使人们对这种以血管为中心的观点提出了质疑。与这些发现相一致

的是,全基因组关联研究发现,炎症基因与 DR 关系最为密切^[32]。细胞组分分析的结果表明基因主要富集于内质网和溶酶体。溶酶体损伤和自噬功能障碍是 DR 发病机制中普遍存在的早期事件。谢海^[33]等人的研究结果显示,在糖尿病视网膜病变的大鼠中,8 周时观察到活化的小胶质细胞对内皮细胞的吞噬,导致无细胞毛细血管的数量增加和白蛋白渗漏,在缺氧条件下,被激活的小胶质细胞转移到对侧膜,通过破坏内皮细胞单层而吞噬内皮细胞。内质网应激会引起血糖升高、氧化应激、自噬和炎症反应,导致 VEGF 高表达,从而引起血管内皮损伤。因此更好地了解这些途径及其相互作用有助于开发特定的内质网应激拮抗剂,以抑制危险因素并避免血管损伤的进一步加重^[34]。

KEGG 通路富集分析的结果表明,这 8 个 Hub genes 主要参与了黑色素瘤、胶质瘤、cAMP 信号通路等。氧化应激、炎症因子增加、神经变性、血脂异常和胰岛素信号转导功能失调均被认为与糖尿病视网膜病变的发病机制有关^[35-39]。此外,改变 cAMP 的信号传导可以调节许多相同的途径,导致视网膜损伤^[40]。刘莉^[41]等人的研究表明, cAMP 1 (Epac1)激活的交换蛋白减少了视网膜和视网膜内皮细胞中的 TLR4 信号传导。直接抑制 TLR4,能够保护视网膜免受糖尿病诱导的神经节细胞层通透性和细胞数量变化的影响。cAMP 被称为抗炎反应的介质且 cAMP 依赖性信号传导已被药理学开发用于治疗炎症性疾病^[42]。在暴露于 I/R 的 Epac2 敲除小鼠中的实验显示,视网膜中的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)增加^[43],而 GFAP 信号的增加往往与视网膜中炎症介质的增加有关^[44]。这些数据表明, cAMP 信号可以减少多种视网膜细胞类型中的炎症介质,从而保护视网膜免受压力。糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B(GPNMB)作为一种跨膜蛋白,与血管生成有关,Tingyu Qin^[45]等人的研究表明, GPNMB 的下调可预防糖尿病视网膜病变中高糖诱导的血管生成。Rohan Chawla^[46]等人的研究发现,慢性粒细胞白血病糖尿病病例可加速增殖性视网膜病变。因此,有必要改变慢性粒细胞白血病糖尿病病例视网膜病变的筛查指南,早期发现和积极治疗可能有助于在这种情况下保持视力。

综上所述,本研究运用生物信息学和分子对接技术从多个角度、多个成分、多个靶点以及多个途径

阐明了免疫、十大功劳与糖尿病视网膜病变的关系,为十大功劳的临床应用提供了一定的依据,并为 DR 的治疗提供了新的思路。

参考文献【REFERENCES】

- [1] SABANAYAGAM C, BANU R, CHEE M L, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *The lancet diabetes & endocrinology*, 2019, 7(2): 140–149.
- [2] 于乃馨, 李国琼, 李标, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪甲苷治疗糖尿病视网膜病变的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 209–216.
- [3] 覃水喷. 糖尿病视网膜病变的临床治疗现状及研究进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2022, 28(8): 1180–1184.
- [4] 陈秋莹, 詹剑华. 中药免疫调节作用及其研究进展[J]. *江西医药*, 2019, 54(2): 181–184.
- [5] 曹国琼, 洪林, 张永萍. 阔叶十大功劳根提取物对糖尿病模型小鼠降糖作用研究[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(7): 16–19.
- [6] 洪林, 蒲兰, 李冰冰, 等. 阔叶十大功劳的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. *贵州农业科学*, 2019, 47(9): 122–125.
- [7] 杜祥月. 十大功劳和女贞子对肺气虚证小鼠免疫功能调节作用的试验研究[D]. 郑州: 河南农业大学, 2014.
- [8] 曹国琼, 洪林, 蒲兰, 等. 基于变异系数的模糊物元模型评价阔叶十大功劳根不同提取部位的抗炎镇痛作用[J]. *山东科学*, 2020, 33(3): 68–74.
- [9] 韩斐. 中药十大功劳对肺气虚证小鼠体液免疫作用的影响[C]//中国畜牧兽医学学会 2013 年学术年会论文集. 2013.
- [10] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets update[J]. *Nucleic acids research*, 2012, 41(D1): D991–D995.
- [11] NEWMAN A M, LIU C L, GREEN M R, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles[J]. *Nature methods*, 2015, 12(5): 453–457.
- [12] 秦天元, 孙超, 毕真真, 等. 基于 WGCNA 的马铃薯根系抗旱相关共表达模块鉴定和核心基因发掘[J]. *作物学报*, 2020, 46(7): 1033–1051.
- [13] WU Y, ZHANG F, YANG K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. *Nucleic acids research*, 2019, 47(D1): D1110–D1117.
- [14] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of cheminformatics*, 2014, 6: 1–6.
- [15] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic acids research*, 2019, 47(W1): W357–W364.
- [16] FRANZ M, RODRIGUEZ H, LOPES C, et al. GeneMANIA update 2018[J]. *Nucleic acids research*, 2018, 46(W1): W60–W64.
- [17] UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021[J]. *Nucleic acids research*, 2021, 49(D1): D480–D489.
- [18] CHAI G R, LIU S, YANG H W, et al. Quercetin protects against diabetic retinopathy in rats by inducing heme oxygenase-1 expression[J]. *Neural regeneration research*, 2021, 16(7): 1344.
- [19] LI R, CHEN L, YAO G M, et al. Effects of quercetin on diabetic retinopathy and its association with NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. *International journal of ophthalmology*, 2021, 14(1): 42.
- [20] DE SOUZA FARIAS S A, DA COSTA K S, MARTINS J B L. Analysis of conformational, structural, magnetic, and electronic properties related to antioxidant activity: revisiting flavan, anthocyanidin, flavanone, flavonol, isoflavone, flavone, and flavan-3-ol[J]. *ACS omega*, 2021, 6(13): 8908–8918.
- [21] KALAI F Z, BOULAABA M, FERDOUSI F, et al. Effects of isorhamnetin on diabetes and its associated complications: a review of in vitro and in vivo studies and a post hoc transcriptome analysis of involved molecular pathways[J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(2): 704.
- [22] MATBOLI M, SAAD M, HASANIN A H, et al. New insight into the role of isorhamnetin as a regulator of insulin signaling pathway in type 2 diabetes mellitus rat model: molecular and computational approach[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2021, 135: 111176.
- [23] WANG N, ZHANG C, XU Y, et al. Berberine improves insulin-induced diabetic retinopathy through exclusively suppressing Akt/mTOR-mediated HIF-1 α /VEGF activation in retina endothelial cells[J]. *International journal of biological sciences*, 2021, 17(15): 4316.
- [24] YIN Z, TAN R, YUAN T, et al. Berberine prevents diabetic retinopathy through inhibiting HIF-1 α /VEGF/NF- κ B pathway in db/db mice[J]. *Die pharmazie*, 2021, 76(4): 165–171.
- [25] EKEUKU S O, PANG K L, CHIN K Y. Palmatine as an agent against metabolic syndrome and its related complications: a review[J]. *Drug design, development and therapy*, 2020: 4963–4974.
- [26] ALTMANN C, SCHMIDT M H H. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects

and neurodegeneration[J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(1):110.

[27] BOSS J D, SINGH P K, PANDYA H K, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2017, 58(12):5594-5603.

[28] SEMERARO F, CANCARINI A, REZZOLA S, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease[J]. Journal of diabetes research, 2015:582060.

[29] KINUTHIA U M, WOLF A, LANGMANN T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy[J]. Frontiers in immunology, 2020, 11:564077.

[30] BURSELL S E, CAVALLERANO J D, CAVALLERANO A A, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 2001, 108(3):572-585.

[31] XUE M, MAO X, CHEN M, et al. The role of adaptive immunity in diabetic retinopathy[J]. Journal of clinical medicine, 2022, 11(21):6499.

[32] ABHARY S, HEWITT A W, BURDON K P, et al. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2009, 58(9):2137-2147.

[33] XIE H, ZHANG C, LIU D, et al. Erythropoietin protects the inner blood-retinal barrier by inhibiting microglia phagocytosis via Src/Akt/cofilin signalling in experimental diabetic retinopathy[J]. Diabetologia, 2021, 64:211-225.

[34] KONG D Q, LI L, LIU Y, et al. Association between endoplasmic reticulum stress and risk factors of diabetic retinopathy[J]. International journal of ophthalmology, 2018, 11(10):1704.

[35] FORRESTER J V, KUFFOVA L, DELIBEGOVIC M. The role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. Frontiers in immunology, 2020, 11:583687.

[36] KANG Q, YANG C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. Redox biology, 2020, 37:101799.

[37] FONG D S, AIELLO L, GARDNER T W, et al. Diabetic retinopathy[J]. Diabetes care, 2003, 26(S1):s99-s102.

[38] MADRAKHIMOV S B, YANG J Y, KIM J H, et al.

mTOR-dependent dysregulation of autophagy contributes to the retinal ganglion cell loss in streptozotocin-induced diabetic retinopathy[J]. Cell communication and signaling, 2021, 19(1):1-16.

[39] JONES M A, JADEJA R N, FLANDRIN O, et al. Autonomous regulation of retinal insulin biosynthesis in diabetes[J]. Neuropeptides, 2022, 94:102258.

[40] STEINLE J J. Role of cAMP signaling in diabetic retinopathy[J]. Molecular vision, 2020, 26:355.

[41] LIU L, JIANG Y, STEINLE J. Epac1 regulates TLR4 signaling in the diabetic retinal vasculature[J]. Cytokine, 2021, 144:155576.

[42] TAVARES L P, NEGREIROS-LIMA G L, LIMA K M, et al. Blame the signaling: role of cAMP for the resolution of inflammation[J]. Pharmacological research, 2020, 159:105030.

[43] LIU J, YEUNG P K K, CHENG L, et al. Epac2-deficiency leads to more severe retinal swelling, glial reactivity and oxidative stress in transient middle cerebral artery occlusion induced ischemic retinopathy[J]. Science China life sciences, 2015, 58:521-530.

[44] FEIT-LEICHMAN R A, KINOUCHI R, TAKEDA M, et al. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2005, 46(11):4281-4287.

[45] QIN T, XI X, WU Z. Downregulation of glycoprotein non-metastatic melanoma protein B prevents high glucose-induced angiogenesis in diabetic retinopathy[J]. Molecular and cellular biochemistry, 2023, 478(4):697-706.

[46] CHAWLA R, KUMAR S, KUMAWAT D, et al. Chronic myeloid leukaemia accelerates proliferative retinopathy in patients with co-existent diabetes: a risk factor not to be ignored[J]. European journal of ophthalmology, 2021, 31(1):226-233.

收稿日期:2023-02-03;修回日期:2023-03-26

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金,项目编号:gzwkj2023-266;贵州中医药大学博士启动基金,项目编号:[2021]10号。

作者简介:张楠楠(1989-),女,博士,讲师。研究方向:糖尿病及其并发症。

▲通讯作者:李 军(1986-),男,副教授。

中国五加属(五加科)一新变种

——太白白毛五加^{*}

罗 姣¹, 陈 杨¹, 陆昌洙², 高圣权³, 刘向前^{1▲}

(¹ 湖南中医药大学 药学院, 湖南 长沙 414018; ² 庆熙大学 药学院, 韩国 首尔 130-701; ³ 韩国世明大学 汉方食品营养学院, 韩国 堤川, 390-711)

摘 要: 采自陕西省宝鸡市太白山的五加科五加属一新中国新变种: 太白白毛五加(*Acanthopanax senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook)。该种与刺五加(*Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms) 形态上最为相似, 但前者的茎互生短粗的三角形白色刺, 叶背面密生白色绵毛, 二者容易区分。文章对该种的形态特征进行了详细描述, 并提供彩色照片。凭证标本存放于湖南中医药大学标本馆。

关键词: 太白白毛五加, 五加科, 新变种, 陕西, 中国

中图分类号: Q949.763.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0014-03

***Acanthopanax. senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook, a new variety of *Acanthopanax* Miq. (Araliaceae) from China^{*}**

LUO Jiao¹, CHEN Yang¹, YOOK Changsoo², KO Sungkwon³, LIU Xiangqian^{1▲}

(¹ School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 414018, China; ² College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea; ³ Department of Oriental Medical Food & nutrition Semyung University, Jecheon 390-711, Korea)

Abstract: *Acanthopanax senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook, a new variety of *Acanthopanax* Miq (Araliaceae) from Baoji, Shaanxi, China is reported. The species is morphologically similar to *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms, but can be distinguished by its stems alternate with short and thick triangular white thorns, and the back of its leaves covered densely with white hairs. A detailed description of its morphological characteristics and color photos are provided in this paper. The voucher specimens are kept in the herbarium of Hunan University of Chinese Medicine.

Keywords: *Acanthopanax senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook; Araliaceae; new variety; Shaanxi; China

五加属(*Acanthopanax* Miq.) 系五加科(Araliaceae)植物, 主要分布于亚洲的中国、日本、韩国, 在其他地区如印度、泰国、俄罗斯东北部、澳大利亚等也有发现^[1-2]。五加属植物大多具有良好的药食两用价值, 其嫩叶大多可作蔬菜食用, 如细柱五加、刺五加、糙叶五加; 或泡茶饮用, 如三叶五加; 其果实可泡酒饮用, 如细柱五加、刺五加、短梗五加; 其根茎均

可入药^[3-4]。目前, 已收录于《中国药典》的五加皮和刺五加分别为五加科五加属植物细柱五加 *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith 和刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的根及根茎, 具有祛风除湿、补益肝肾、强筋壮骨、利水消肿(五加皮)^[5] 和益气健脾、补肾安神(刺五加)的作用^[6]。文献记载, 在陕西已发现 15 种五加属药用植

物^[1,7]。

笔者 2009—2021 年 2 次在陕西宝鸡太白山进行五加属植物资源调查过程中,发现了一种新五加属植物,该植物首次在中国被发现。经韩国庆熙大学生药学五加属植物研究专家 CHANG SOO YOOK 教授鉴定为刺五加一变种,命名为太白白毛五加(*Acanthopanax senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook)。现予以报道。

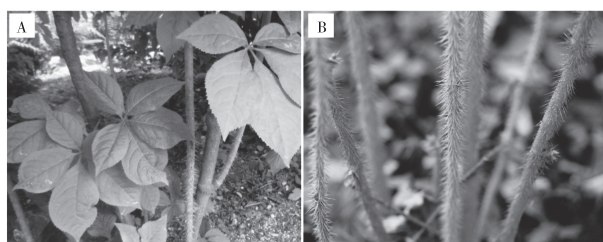
1 形态特征

太白白毛五加(新变种)

Acanthopanax senticosus var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook (Fig 1)

Acanthopanax senticosus var. *taibeiensis* is similar in morphology to *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms, but differs from *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms in its stems alternate with short and thick triangular white thorns, and the back of the leaves covered densely with white hairs.

新变种与刺五加(原变种)形态上最为相似,二者小叶片均革质,倒卵形或长椭圆形,上面深绿色,下面淡绿色,脉上有短柔毛。其主要区别在于:新变种的茎上互生下向、短粗的三角形状白色刺(原变种的茎上通常密生刺,刺直而细长,针状,下向,基部不膨大);叶背面密生白色绵毛(原变种背面无毛)。刺五加植物如图 1 所示。



A-植株; B-茎。

图 1 刺五加

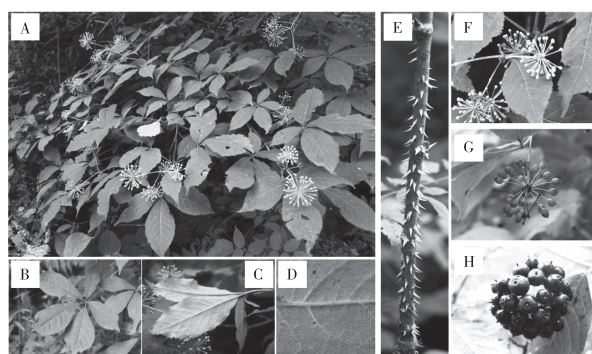
(*Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms)

China. Shaanxi(陕西): Baoji(宝鸡), Mount Taibai(太白山), Mei County(眉县), Alt. 2260 m, in the bush of *Betula albosinensis* Burkill(红桦林下的灌木丛中), 2009-10, 2021-05, X. Q. Liu(刘向前), 20091006, 20210508.

其他特征:落叶阔叶灌木,高 2~3 m,茎深绿

色,小枝灰黄色,稀刺无毛;掌状复叶 5,稀 3~4,叶片大稍革质;叶柄有刺,长 4~10 cm,小叶柄有白色柔毛,有刺,长 0.3~0.8 cm,小叶倒卵形或长椭圆形,二重锯齿缘,上面绿色,下面密生白色绵毛,主脉有刺密生毛,侧脉明显,具 8~10 对,叶基楔型,叶端渐狭尾状;花淡黄色至浅白色,伞形花序单生枝顶,花序径 4~5 cm,总花梗长 2~8 cm,小花梗长 1~2.5 cm,无毛,花柱合生;核果,浆果呈长椭圆形,果熟黑色,具 5 棱,花期 7 月至 8 月,果期 10 月。

分布陕西太白山,海拔 2260 m,林内生。太白白毛五加植株特征如图 2 所示。



A-植株; B-叶正面; C-叶背面; D-叶背面柔毛; E-茎; F-花; G-幼果; H-成熟果实。

图 2 太白白毛五加(*Acanthopanax senticosus* var. *taibeiensis* X. Q. Liu, S. K. Ko, J. Luo, et C. S. Yook)

2 讨论

随着人类活动范围的逐渐扩大,植物生态环境的破坏,以及人们对药食同源的药材资源进行大量的开发和应用,越来越多的五加科五加属药用植物面临野生资源被破坏的状况,同时由于五加属植物药用时大多以根及根茎入药,扒根挖皮对药材资源是毁灭性的伤害,由此进一步加重了五加属野生资源蕴藏量不足的情况。因此寻找新的五加属药用植物资源、加大对五加属药用植物资源的保护并合理地开发利用已刻不容缓。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第 54 卷[M]. 北京:科学出版社,1978:86-116.
- [2] 倪娜,刘向前. 五加科五加属植物的研究进展[J]. 中草药,2006(12):1895-1900.

(下转第 73 页)

血人参治疗创伤性慢性创面最佳活性部位的筛选及其成分分析*

宋选飞¹, 谢欢¹, 周斌¹, 杨芳芳^{1,2,3}, 刘耀^{1,2,3}, 徐剑^{1,2,3}, 张永萍^{1,2,3}▲

(¹ 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; ² 贵州省民族药经皮给药制剂工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025; ³ 国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的:** 研究血人参不同极性部位促创伤性慢性创面愈合效果, 筛选出最佳活性部位并对其进行成分研究。**方法:** 建立创伤性慢性创面, 给予不同极性部位的血人参提取物, 通过创面愈合情况与程度筛选出促创愈合的最佳活性部位; 通过 LC-MS 对最佳活性部位进行全谱分析。**结果:** 血人参不同极性部位提取物对创伤性慢性创面均有不同程度的治疗效果, 其中石油醚萃取部位的治疗效果最佳; LC-MS 全谱分析结果显示, 石油醚萃取物中主要含大量的脂肪酰类、部分黄酮和异黄酮、羧酸及其衍生物、香豆素及其衍生物等物质。**结论:** 血人参石油醚萃取物对大鼠创伤性慢性创面的治疗效果最佳, 可能是其中的脂肪酰、黄酮、香豆素以及羧酸类化合物发挥合疗效的结果。

关键词: 血人参, 慢性创面, 石油醚萃取物

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0016-07

Screening of the best active part of *Lespedeza buergeri* Miq. for the treatment of traumatic chronic wounds and analysis of its components*

SONG Xuanfei¹, XIE Huan¹, ZHOU Bin¹, YANG Fangfang^{1,2,3}, LIU Yao^{1,2,3}, XU Jian^{1,2,3}, ZHANG Yongping^{1,2,3}▲

(¹ Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; ² Guizhou Ethnic Medicine Transdermal Drug Delivery Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China; ³ National Engineering Research Center of Miao Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: We studied the effect of different polar parts of *Lespedeza buergeri* Miq. in promoting the healing of traumatic chronic wounds, and selected the best active part to study its composition. Chronic traumatic wounds were established and *Lespedeza buergeri* extracts of different polarities were given to screen the best active part by the degree of wound healing. The best active part was analyzed by LC-MS full spectrum analysis. The results showed that the extracts of different polar parts of *Lespedeza buergeri* had different degree of therapeutic effect on traumatic chronic wounds, among which the petroleum ether extract had the best therapeutic effect. The results of LC-MS full spectrum analysis showed that the petroleum ether extract contained large amounts of fatty acyl, flavonoids and isoflavonoids, carboxylic acids and their derivatives, coumarins and their derivatives, etc. In conclusion, the petroleum ether extract of *Lespedeza buergeri* was most effective in the treatment of chronic traumatic wounds in rats, probably as a result of the synergistic effect of fatty acyl, flavonoids, coumarins and carboxylic acid compounds.

Keywords: *Lespedeza buergeri* Miq., chronic wound, petroleum ether extract

血人参是贵州苗族常用药,为豆科植物茸毛木蓝的干燥根。据文献报道^[1-4],其富含大量的黄酮和缩合鞣质类成分,具有良好的抗炎、抑菌、抗氧化和抗病毒等药理作用。研究表明,茸毛木蓝的地上部分和地下部分乙醇提取物具有体外抗氧化活性且与总黄酮含量存在量效关系^[5];血人参同属植物野木蓝叶的水、甲醇、己烷和乙酸乙酯冷浸及热提物对 17 种真菌和 5 种不同种类的人体病原菌有抑制作用^[6];此外,课题组在前期研究中发现,血人参乙醇部位具有明显的体外抑菌活性^[6],对大鼠急性创面具有较好的治疗效果;同时不同极性部位提取物表现出不同程度的抗炎活性,其中血人参中石油醚层和乙酸乙酯层的抗炎活性最为显著^[7]。

一般情况下,创面愈合过程会经历止血期、炎症期、细胞增殖期和组织重塑期四个有序并相互交叉影响的连续动态生理过程^[8],而慢性创面会有持续的炎症发生,持续的炎症反应则会诱发氧化应激的产生,继而导致组织损害和加重炎症反应,形成一个恶性循环,使创口难以愈合。目前临床治疗方案与药物主要为伤口敷料、抗生素、减压负荷、皮肤替代物、干细胞、清创术、局部氧疗法、基因疗法和生长因子等^[9-10],但这些治疗方法存在耐药性、成本高、操作复杂等缺点。而中药外用制剂历史悠久、安全方便、疗效确切,在皮肤慢性创面治疗中具有潜在优势^[11-15]。然而,目前将血人参用于慢性创面的治疗笔者未见国内(外)文献报道,因此本实验通过创伤性慢性创面模型研究血人参不同极性部位促创伤性慢性创面愈合效果,筛选出最佳活性部位并对其进行成分研究,为血人参治疗创面愈合提供物质基础和理论支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

超高效液相色谱仪(Thermo Vanquish UHPLC, Thermo Fisher Scientific),高分辨质谱(Q-Exactive HF, Thermo Fisher Scientific),病理组织漂烘仪(PHY-III,常州市中威电子仪器有限公司)。

青霉素钾(批号:C12103414,上海麦克林生化科技股份有限公司);醋酸氢化可的松(批号:C12187274,上海麦克林生化科技股份有限公司);石油醚(批号:20220826)、二氯甲烷(批号:

20220706)、乙酸乙酯(批号:20211118)、正丁醇(批号:20211108)均为分析纯,购自天津市风船化学试剂科技有限公司。

SPF 级 SD 大鼠 128 只,体重 190 ~ 210g,均购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2019-0010。动物实验符合动物实验伦理学要求,经贵州中医药大学动物伦理委员会审查后批准。

1.2 方法

1.2.1 样品的提取与制备

称取血人参药材 2.4 kg,适当切断或切碎,回流提取三次,第一次加 10 倍量 90% 乙醇回流提取 3 h,过滤;第二次加 10 倍量 60% 乙醇回流提取 2 h,过滤;第三次加 10 倍量 30% 乙醇回流提取 1 h,过滤;合并三次滤液,减压回收乙醇并浓缩至一定浓度,干燥后得到血人参乙醇浸膏粉(即乙醇提取物),乙醇浸膏粉,用适量水分散后,用不同极性溶剂依次提取。分别得乙醇提取物 462.1500 g、石油醚萃取部位 7.0329 g、二氯甲烷萃取部位 7.4185 g、乙酸乙酯萃取部位 36.9971 g、正丁醇萃取部位 108.3947 g、水相 199.1184 g。

1.2.2 慢性创面模型的建立

SD 大鼠适应性喂养一周后,备皮,麻醉后在其后背部手术制作一个 2.5 cm×2.5 cm 大小的创口后,立即肌肉注射青霉素钾和醋酸氢化可的松,其中青霉素钾 4000 U/次,1 次/天,连续肌注 4 天;醋酸氢化可的松 80 mg/kg,1 次/天,连续肌注 7 天并记为第 0 天,造模完成次日开始观察创面情况,记为观察第 1 天。

1.2.3 分组与给药

将模型大鼠分为模型组、阳性药组、石油醚萃取组、二氯甲烷萃取组、乙酸乙酯萃取组、正丁醇萃取组、水相和乙醇提取物组,每组 16 只,以 2.255 g/kg 生药量换算后给药。造模完成次日开始给药,每天一次,连续给药 21 天。

1.2.4 检测指标

(1)创面愈合情况。于不同时间点观察创面的恢复情况(如有无渗出液、结痂情况、创口大小),并拍照记录每组创面的修复情况,计算创面愈合率。

(2)病理学形态观察。取不同时间点创面再生

组织用 4% 的多聚甲醛固定,切片染色制片后于显微镜下观察,主要观察每组大鼠再生组织有无炎性细胞的浸润、组织的再生以及毛细血管的新生状况。

1.2.5 血人参活性部位化学成分鉴定分析

(1)供试品溶液的制备。取“1.2.1”项下的血人参石油醚萃取部位浸膏 0.1 g,加入 1 mL 70% 的甲醇震荡破碎 3 min,冷却后低温超声 10 min 后离心取上层清液。

(2)色谱条件。C18 色谱柱 (Zorbax Eclipse C18(1.8 μ m $\times$ 2.1mm $\times$ 100mm));流动相:0.1% 甲酸水溶液(A)-纯乙腈(B);梯度洗脱:0~2 min,5% B,2~7 min,30% B,7~14 min,78% B,14~20 min,95% B,20~25 min,5% B;进样量为 2 μ L,色柱温为 30 $^{\circ}$ C;流速 0.3 mL/min;自动进样器温度 4 $^{\circ}$ C。

(3)质谱条件。电喷雾离子源正负离子模式;一级全扫描(Full Scan, m/z 100-1500)与数据依赖性二级质谱扫描(dd-MS2, TopN=5);分辨率:120000(一级质谱)、60000(二级质谱)。碰撞模式:高能量碰撞解离(HCD)。

(4)化学成分鉴定分析。使用 Compound Discoverer 3.3 进行保留时间矫正、峰识别、峰提取等工作,根据二级质谱信息,利用 Thermo mzCloud 在线数据库、Thermo mzValut 本地数据库等,进行物质鉴定。

1.2.6 统计学方法

通过 SPSS 软件进行数据处理,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用“单因素 ANOVA”F 检验,* $P<0.05$ 表示具有显著差异,** $P<0.01$ 表示具有极显著差异。

2 结果

2.1 创面愈合情况

在观察第 0 天,各组均有痂皮的形成,且用针刺深 2~3 mm 无渗血;在观察 3~7 天后各组痂皮有不同程度的掉落,且有不同程度的渗出物;在治疗 14 天,各组创面面积均明显缩小,无明显渗出物及炎症反应,其中阳性药组、石油醚组、二氯甲烷组和水相愈合程度明显;在观察第 21 天,各组几乎无渗出物流出,创面较 14 天明显缩小,其中石油醚萃取组和二氯甲烷萃取组愈合情况较好,其次为阳性药组。

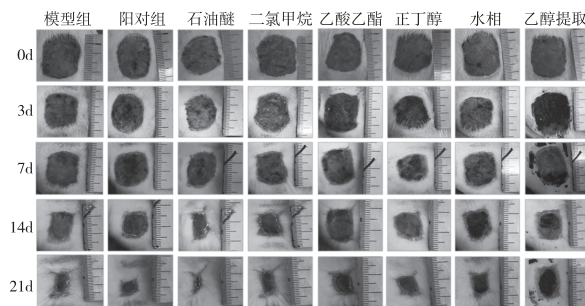


图 1 不同时间点各组创面修复情况

不同时间点各组创面愈合率见表 1,由表 1 可知,各组创面修复程度与治疗时间呈正相关,其中石油醚萃取组和二氯甲烷萃取组愈合率较高,阳性药组和水相次之。在治疗第 14 天,石油醚萃取组较模型组具有显著差异,二氯甲烷萃取组则具有极显著差异。

表 1 不同时间点各组创面愈合率

分组	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
模型组	14.35 $\pm$ 7.44	39.57 $\pm$ 7.57	60.77 $\pm$ 3.31	83.34 $\pm$ 6.70
阳对照组	18.99 $\pm$ 7.61	41.29 $\pm$ 7.49	69.57 $\pm$ 7.48	83.92 $\pm$ 3.05
石油醚萃取	28.13 $\pm$ 14.16	49.28 $\pm$ 11.39	75.69 $\pm$ 3.91**	84.75 $\pm$ 2.72
二氯甲烷萃取	24.27 $\pm$ 12.24	52.76 $\pm$ 7.18	76.74 $\pm$ 1.50***	84.93 $\pm$ 2.27
乙酸乙酯萃取	19.13 $\pm$ 5.04	40.45 $\pm$ 6.40	64.73 $\pm$ 8.63	78.62 $\pm$ 2.49
正丁醇萃取	15.49 $\pm$ 8.27	39.43 $\pm$ 8.52	68.55 $\pm$ 4.35	77.10 $\pm$ 11.71
水相	17.54 $\pm$ 11.69	41.80 $\pm$ 12.55	71.26 $\pm$ 3.67	83.78 $\pm$ 6.92
乙醇提取物	16.22 $\pm$ 13.54	38.43 $\pm$ 11.40	61.61 $\pm$ 6.23	69.75 $\pm$ 11.00

注:与模型组相比:* $P<0.005$,** $P<0.001$;与乙醇提取物组相比:† $P<0.005$,†† $P<0.001$ 。

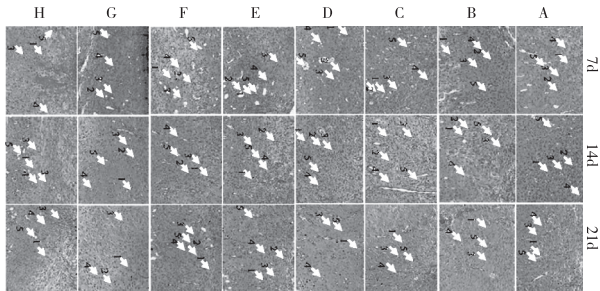
2.2 病理学形态观察

以 H&E 进行创面再生组织染色分析,如图 2 所示,随着治疗时间的增长,创面修复程度越好,表现为炎性细胞浸润的减少、纤维组织和成纤维组织的增生和新生毛细血管的增多。其中在治疗 7 天和 14 天后阳性药组(B)和石油醚萃取组(C)修复程度较其他组好,表现为表皮的增厚、较多组织的增生和较多毛细血管的新生;而在治疗 21 天后石油醚萃取组(C)较阳性药组(B)具极少量的炎性细胞浸润。

2.3 血人参石油醚部位化学成分鉴定

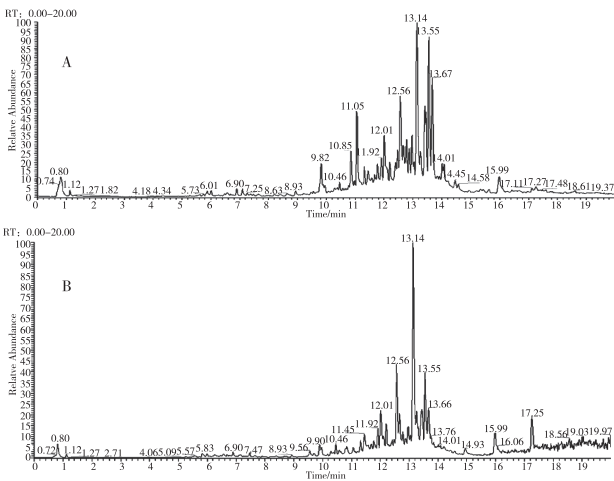
血人参石油醚萃取部位经色谱-质谱分析得到正负离子模式下的总离子流图(图 3)。根据数据处理方法,进行化学成分的鉴定分析,共鉴定出 174 个化合物(表 2),其中脂肪酰类 32 个,如亚油酸、油

酸;黄酮 67 个,如白杨素、杨芽黄素;异黄酮 20 个,如美迪紫檀素、染料木素;香豆素及其衍生物 15 个,如 7-羟基香豆素、瑞香素;羧酸及其衍生物 14 个,如柠檬酸、L-苯丙氨酸;肉桂酸及其衍生物 6 个,如阿魏酸、对羟基肉桂酸;苯及其取代衍生物 21 个,如厚朴酚、水杨酸等。



A-模型组; B-阳性药组; C-石油醚萃取组; D-二氯甲烷萃取组; E-乙酸乙酯萃取组; F-正丁醇萃取组; G-水相; H-乙醇提取物组 ($\times 200$)。
淋巴细胞 (1) 中性粒细胞 (2) 成纤维细胞 (3) 纤维细胞 (4) 新生毛细血管 (5)。

图 2 不同时间点各组再生组织病理学检查



A-正离子模式; B-负离子模式。

图 3 石油醚萃取部位总离子流图

表 2 血人参石油醚萃取部位化学成分鉴定结果

序号	RT /min	中文名称	分子式	理论值	实际值	误差 /ppm	分类
1	13.134	α -亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$	186.07931	186.0791	-2.16	脂肪酸类
2	12.355	二十二碳六烯酸	$C_{22}H_{32}O_2$	126.03169	126.0316	-2.28	脂肪酸类
3	12.474	甘油亚麻酸酯	$C_{21}H_{36}O_4$	370.22028	370.2196	-2.39	脂肪酸类
4	15.197	癸二酸	$C_{10}H_{18}O_4$	120.05751	120.0575	-1.15	脂肪酸类
5	16.641	芥酸酰胺	$C_{22}H_{43}NO$	122.03678	122.0368	-2.47	脂肪酸类
6	4.19	山梨酸	$C_6H_8O_2$	326.19407	326.1934	0.77	脂肪酸类
7	16.496	十六碳酰胺	$C_{16}H_{33}NO$	282.16785	282.1673	-2.38	脂肪酸类
8	16.413	亚麻酸乙酯	$C_{20}H_{34}O_2$	342.11621	342.1155	-2.46	脂肪酸类

续表 2

序号	RT /min	中文名称	分子式	理论值	实际值	误差 /ppm	分类
9	15.994	一亚油酸甘油酯	$C_{21}H_{38}O_4$	238.22967	238.2292	-2.52	脂肪酸类
10	17.485	油酸酰胺	$C_{18}H_{35}NO$	238.14164	238.1411	-2.27	脂肪酸类
11	16.408	油酸乙酯	$C_{20}H_{38}O_2$	138.03169	138.0316	-2.83	脂肪酸类
12	12.713	棕榈油酸	$C_{16}H_{30}O_2$	653.42513	653.4242	-2.34	脂肪酸类
13	17.268	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	206.09429	206.0941	-0.15	脂肪酸类
14	18.637	乙基丙二酸	$C_5H_8O_4$	208.10994	208.1096	2.04	脂肪酸类
15	18.552	油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	307.21474	307.214	-0.66	脂肪酸类
16	12.429	十六碳二酸	$C_{16}H_{30}O_4$	182.05791	182.0577	-0.09	脂肪酸类
17	13.343	3-羟基肉豆蔻酸	$C_{14}H_{28}O_3$	178.06299	178.0627	-1.29	脂肪酸类
18	12.825	16-羟基棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_3$	219.12593	219.1255	-0.51	脂肪酸类
19	7.482	壬二酸	$C_9H_{16}O_4$	157.14666	157.1464	-4.27	脂肪酸类
20	18.274	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$	148.08881	148.0886	-0.98	脂肪酸类
21	11.386	十四烷二酸	$C_{14}H_{26}O_4$	416.32905	416.3282	-0.82	脂肪酸类
22	16.737	棕榈油酸	$C_{16}H_{30}O_2$	236.17763	236.1772	-1.07	脂肪酸类
23	13.531	共轭(9Z,11E)亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	232.14633	232.146	-0.49	脂肪酸类
24	13.861	2-羟基十四烷酸	$C_{14}H_{28}O_3$	234.16198	234.1615	-1.24	脂肪酸类
25	7.056	3-叔丁基己二酸	$C_{10}H_{18}O_4$	218.16707	218.1667	-1.23	脂肪酸类
26	10.286	十二烷二酸	$C_{12}H_{22}O_4$	454.3447	454.3437	-1.8	脂肪酸类
27	18.032	顺式-10-十七烯酸	$C_{17}H_{32}O_2$	220.18272	220.1823	-0.5	脂肪酸类
28	10.589	前列腺素 B1	$C_{20}H_{32}O_4$	318.21949	318.2189	-0.47	脂肪酸类
29	11.079	PGF1A	$C_{20}H_{36}O_5$	512.35017	512.3495	0.07	脂肪酸类
30	16.286	肉豆蔻酸	$C_{14}H_{28}O_2$	318.21949	318.2188	-1.71	脂肪酸类
31	15.375	亚麻酸 C18:2	$C_{18}H_{32}O_2$	460.39165	460.3909	-0.35	脂肪酸类
32	7.26	洛塞琳	$C_{20}H_{28}O_{10}$	165.11536	165.1152	0.17	脂肪酸类
33	10.289	甘草素	$C_{15}H_{12}O_4$	369.19401	369.1934	-0.39	黄酮类化合物
34	5.847	儿茶精	$C_{15}H_{14}O_6$	283.09167	283.0911	0.15	黄酮类化合物
35	5.589	原花青素 B1	$C_{30}H_{26}O_{12}$	267.09675	267.0963	0.7	黄酮类化合物
36	7.696	漆黄素	$C_{15}H_{10}O_6$	347.06308	347.0624	-0.03	黄酮类化合物
37	5.291	(+)-儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	124.05243	124.0526	0.15	黄酮类化合物
38	7.484	根皮苷	$C_{21}H_{24}O_{10}$	318.11034	318.1096	0.01	黄酮类化合物
39	9.004	桑黄素	$C_{15}H_{10}O_7$	142.02661	142.0265	-0.55	黄酮类化合物
40	6.783	表儿茶素没食子酸酯	$C_{22}H_{18}O_{10}$	109.05276	109.0529	0.3	黄酮类化合物
41	11.296	松属素	$C_{15}H_{12}O_4$	169.07389	169.0737	-0.84	黄酮类化合物
42	11.415	芫花素	$C_{16}H_{12}O_5$	123.03203	123.0319	-0.09	黄酮类化合物
43	9.876	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	151.06333	151.0631	-0.19	黄酮类化合物
44	9.758	芹菜素	$C_{15}H_{10}O_5$	122.04801	122.048	0.29	黄酮类化合物
45	7.179	山柰酚-7-O- β -D-葡萄糖苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	137.04768	137.0475	0.22	黄酮类化合物
46	9.061	羟基芫花素	$C_{16}H_{12}O_6$	129.05785	129.0578	-0.13	黄酮类化合物
47	7.047	花旗松素	$C_{15}H_{12}O_7$	145.05276	145.0525	-0.03	黄酮类化合物
48	10.029	香叶木素	$C_{16}H_{12}O_6$	143.0735	143.0733	-0.47	黄酮类化合物

续表 2

序号	RT /min	中文名称	分子式	理论值	实际值	误差 /ppm	分类
49	7.122	表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	175.06333	175.0631	-0.01	黄酮类化合物
50	10.676	(S)-柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	272.17763	272.1772	-0.62	黄酮类化合物
51	6.689	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	428.32905	428.3283	0.78	黄酮类化合物
52	5.921	原花青素 B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	288.17254	288.1719	0.74	黄酮类化合物
53	9.849	橙皮素	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	415.34503	415.3442	-0.33	黄酮类化合物
54	7.202	异樱花苷	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₀	442.3447	442.3436	-0.06	黄酮类化合物
55	8.623	异甘草苷	C ₂₃ H ₂₂ O ₉	456.36035	456.3595	0.74	黄酮类化合物
56	6.658	甘草苷	C ₂₃ H ₂₂ O ₉	384.23006	384.2292	0.81	黄酮类化合物
57	5.366	没食子儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	228.07864	228.0782	0.27	黄酮类化合物
58	6.732	泽兰黄酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	258.08921	258.0887	0.38	黄酮类化合物
59	6.273	木蝴蝶苷 A	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	256.10994	256.1094	-0.14	黄酮类化合物
60	6.339	蒙花苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	122.10955	122.1093	0.99	黄酮类化合物
61	7.724	枸橼苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	282.05282	282.0528	0.25	黄酮类化合物
62	7.059	木犀草苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	270.05282	270.0529	0.43	黄酮类化合物
63	9.138	柳穿鱼黄素	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	254.05791	254.0577	-0.05	黄酮类化合物
64	8.868	香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	416.11073	416.1108	0.87	黄酮类化合物
65	9.873	香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	432.10565	432.1057	-2.3	黄酮类化合物
66	5.828	(+)-儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	318.11168	318.1102	-2.09	黄酮类化合物
67	10.64	3-羟基黄酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	326.19157	326.1915	-1.94	黄酮类化合物
68	11.602	4,7-二甲基柚皮素	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	182.05791	182.0571	-2.14	黄酮类化合物
69	7.051	4-乙烯基芦荭	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	236.17763	236.1772	-1.99	黄酮类化合物
70	9.782	5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	346.25079	346.2507	-2.14	黄酮类化合物
71	10.016	7-羟基黄酮	C ₁₅ H ₁₀ O ₃	222.16198	222.1619	-2.13	黄酮类化合物
72	11.283	松属素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	260.03209	260.032	-2.07	黄酮类化合物
73	8.195	白杨素	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	286.08412	286.084	-2.65	黄酮类化合物
74	5.271	表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	302.07904	302.0791	-2.1	黄酮类化合物
75	6.772	表儿茶素没食子酸酯	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	192.027	192.0263	-1.2	黄酮类化合物
76	11.155	川陈皮素	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	208.07356	208.073	-1.48	黄酮类化合物
77	7.329	丹皮酚	C ₉ H ₁₀ O ₃	304.09469	304.0947	-1.06	黄酮类化合物
78	10.285	甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	178.02661	178.0258	-2.12	黄酮类化合物
79	9.005	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	178.02661	178.0258	-2.52	黄酮类化合物
80	7.034	花旗松素	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	280.24023	280.2402	-2.1	黄酮类化合物
81	8.962	蒺藜素	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314.24571	314.2454	-2.56	黄酮类化合物
82	9.117	柳穿鱼黄素	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	132.04226	132.0425	-2.27	黄酮类化合物
83	6.319	蒙花苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	330.24062	330.2406	-1.1	黄酮类化合物
84	6.257	木蝴蝶苷 A	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	282.25588	282.2557	-1.47	黄酮类化合物
85	7.683	漆黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.21441	286.2144	-1.99	黄酮类化合物
86	12.739	山姜素	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	272.23514	272.235	-2.11	黄酮类化合物
87	9.865	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	188.10486	188.1041	-2.25	黄酮类化合物
88	7.805	圣草酚	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	256.24023	256.24	-2.05	黄酮类化合物
89	6.254	杨梅素	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	258.18311	258.1829	-2.25	黄酮类化合物

续表 2

序号	RT /min	中文名称	分子式	理论值	实际值	误差 /ppm	分类
90	9.515	杨茅黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	254.22458	254.2243	-2.16	黄酮类化合物
91	11.68	异橙黄酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	280.24023	280.2401	-1.78	黄酮类化合物
92	9.977	异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	244.20384	244.2035	-2.11	黄酮类化合物
93	10.056	异樱花素	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	320.23514	320.235	-2.33	黄酮类化合物
94	9.092	异泽兰黄素	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	202.12051	202.1203	-1.65	黄酮类化合物
95	9.733	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	230.15181	230.1514	-2.16	黄酮类化合物
96	6.893	原花青素 A2	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₂	254.22458	254.2243	-1.61	黄酮类化合物
97	5.566	原花青素 B1	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	268.24023	268.2401	-1.5	黄酮类化合物
98	6.115	原花青素 B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	308.27153	308.2718	-1.13	黄酮类化合物
99	8.44	大豆苷元	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	336.23006	336.2299	-2.37	异黄酮类
100	6.277	豆 苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	356.25627	356.2563	-1.65	异黄酮类
101	8.285	黄豆黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	228.20893	228.2085	-1.76	异黄酮类
102	9.23	考迈斯托醇	C ₁₆ H ₈ O ₅	280.24023	280.2401	-2.34	异黄酮类
103	10.854	马卡因	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	428.16825	428.1683	-2.12	异黄酮类
104	7.766	芒柄花苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	256.07356	256.0735	-1.3	异黄酮类
105	8.933	毛蕊异黄酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	290.07904	290.0791	-2.29	异黄酮类
106	6.486	毛蕊异黄酮苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	578.14243	578.1428	-1.62	异黄酮类
107	11.058	美迪紫檀素	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	286.04774	286.0477	-2.18	异黄酮类
108	9.05	射干苷元	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	290.07904	290.0791	-2.06	异黄酮类
109	8.392	染料木素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	436.13695	436.137	-0.23	异黄酮类
110	9.631	鹰嘴豆芽素 A	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	302.04265	302.0425	0.07	异黄酮类
111	11.836	R-雌马酚	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	442.09	442.0901	-1.38	异黄酮类
112	9.709	德鸢尾素	C ₁₆ H ₁₀ O ₆	256.07356	256.0733	-0.49	异黄酮类
113	9.221	黄豆黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.06847	284.0685	0.07	异黄酮类
114	9.441	大豆苷元	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	286.04774	286.0477	-0.89	异黄酮类
115	9.298	美迪紫檀素	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.05282	270.0529	-0.33	异黄酮类
116	6.229	豆 苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	448.10056	448.1007	0.35	异黄酮类
117	9.77	黄芪异黄酮苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₀	300.06339	300.0634	0.94	异黄酮类
118	8.514	射干苷元	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	304.0583	304.0583	-0.17	异黄酮类
119	8.342	4-甲基七叶亭	C ₁₀ H ₈ O ₄	300.06339	300.0633	-1.46	香豆素及其衍生物
120	9.819	4-羟基香豆素	C ₉ H ₆ O ₃	290.07904	290.079	-1.79	香豆素及其衍生物
121	7.151	7-羟基香豆素	C ₉ H ₆ O ₃	272.06847	272.0683	-1.54	香豆素及其衍生物
122	5.242	东莨菪内酯	C ₁₀ H ₈ O ₄	464.09548	464.0958	-0.89	香豆素及其衍生物
123	10.474	黄曲霉毒素 B1	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	578.14243	578.1429	-2.22	香豆素及其衍生物
124	10.642	黄曲霉毒素 B2	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	302.07904	302.0789	-2.18	香豆素及其衍生物
125	9.857	黄曲霉毒素 G1	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	448.13695	448.1369	-2.41	香豆素及其衍生物
126	10.924	茴芹内酯	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	418.12638	418.1267	-2.17	香豆素及其衍生物
127	10.853	香豆素	C ₉ H ₆ O ₂	418.12638	418.1267	-1.54	香豆素及其衍生物
128	10.074	异补骨脂素	C ₁₁ H ₆ O ₃	306.07395	306.074	-1.51	香豆素及其衍生物
129	6.895	异莨菪亭	C ₁₀ H ₈ O ₄	316.0583	316.0584	-0.83	香豆素及其衍生物
130	7.4	秦皮乙素	C ₉ H ₆ O ₄	550.16864	550.1694	-1.43	香豆素及其衍生物
131	8.136	独活属醇	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	432.10565	432.1056	0.18	香豆素及其衍生物
132	9.22	七叶亭	C ₉ H ₆ O ₄	592.17921	592.1798	-4.62	香豆素及其衍生物
133	5.902	瑞香素	C ₉ H ₆ O ₄	594.19486	594.195	-4.54	香豆素及其衍生物

续表 2

序号	RT /min	中文名称	分子式	理论值	实际值	误差 /ppm	分类
134	0.752	DL-精氨酸	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	448.10056	448.1008	-1.46	羧酸及其衍生物
135	0.858	D-哌可酸	C ₆ H ₁₄ NO ₂	314.07904	314.079	-0.63	羧酸及其衍生物
136	2.093	L-苯丙氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₂	462.11621	462.1166	-1.92	羧酸及其衍生物
137	1.188	L-酪氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₃	358.14164	358.1418	-0.89	羧酸及其衍生物
138	0.818	L-脯氨酸	C ₅ H ₉ NO ₂	216.17254	216.172	0.42	羧酸及其衍生物
139	0.772	L-苏氨酸	C ₄ H ₉ NO ₃	320.12599	320.1259	0.12	羧酸及其衍生物
140	1.123	N-Ω-乙酰基组胺	C ₇ H ₁₁ N ₃ O	270.05282	270.0528	-1.48	羧酸及其衍生物
141	0.794	对称 N,N-二甲 基精氨酸	C ₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	284.06847	284.0685	-1.46	羧酸及其衍生物
142	14.016	柠檬酸三丁酯	C ₁₈ H ₃₂ O ₇	242.09429	242.094	-2.04	羧酸及其衍生物
143	9.772	柠檬酸三乙酯	C ₁₂ H ₂₀ O ₇	298.04774	298.0476	-2.24	羧酸及其衍生物
144	1.334	脯氨酸-亮氨酸	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	284.06847	284.0685	-1.56	羧酸及其衍生物
145	0.796	甜菜碱	C ₅ H ₁₁ NO ₂	254.05791	254.0577	0.05	羧酸及其衍生物
146	15.348	乙酰柠檬酸三丁酯	C ₂₀ H ₃₄ O ₈	270.08921	270.0891	-1.7	羧酸及其衍生物
147	1.137	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	416.11073	416.1109	-3.66	羧酸及其衍生物
148	9.651	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	464.16825	464.1687	-3.86	肉桂酸及其衍生物
149	9.321	咖啡酸乙酯	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	300.06339	300.0633	-2.7	肉桂酸及其衍生物
150	10.473	阿魏酸乙酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	552.22068	552.2211	-2.32	肉桂酸及其衍生物
151	10.771	对甲氧基肉桂酸辛酯	C ₁₈ H ₂₆ O ₃	286.08412	286.084	-1.86	肉桂酸及其衍生物
152	6.605	对羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	274.08412	274.0841	-1.27	肉桂酸及其衍生物
153	7.633	亚苯基丙二酸二乙酯	C ₁₄ H ₁₆ O ₄	256.07356	256.0734	-1.66	肉桂酸及其衍生物
154	5.458	2,4-二羟基-6- 甲基苯甲酸	C ₈ H ₈ O ₄	288.09977	288.0998	-0.82	苯及其取代衍生物
155	7.91	3,4-二羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₄	266.15518	266.1551	-1.48	苯及其取代衍生物
156	13.668	4-乙基苯甲醛	C ₉ H ₁₀ O	342.11621	342.1161	-0.66	苯及其取代衍生物
157	7.476	4-乙炔基苯胺	C ₈ H ₇ N	182.05791	182.0571	0.76	苯及其取代衍生物
158	11.953	白果新酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	456.36035	456.3605	-1.96	苯及其取代衍生物
159	10.853	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	300.20893	300.2088	-0.24	苯及其取代衍生物
160	10.495	避蚊胺	C ₁₂ H ₁₇ NO	324.26644	324.2663	-1.68	苯及其取代衍生物
161	5.999	二苯胍	C ₁₃ H ₁₃ N ₃	470.33961	470.3395	-1.59	苯及其取代衍生物
162	6.498	二苯胺	C ₁₄ H ₁₅ N	488.35017	488.3502	-1.37	苯及其取代衍生物
163	11.727	厚朴酚	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	942.51882	942.5192	-1.82	苯及其取代衍生物
164	5.699	克罗米通	C ₁₃ H ₁₇ NO	466.14751	466.1477	-1.43	苯及其取代衍生物
165	7.931	邻苯二甲醚	C ₈ H ₁₀ O ₂	326.10017	326.1002	-1.5	苯及其取代衍生物
166	14.009	邻苯二甲酸单丁酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	283.09167	283.0916	-1.67	苯及其取代衍生物
167	10.233	邻苯茴醛	C ₉ H ₁₀ O ₃	417.25152	417.2518	-1.49	苯及其取代衍生物
168	9.479	尼泊金乙酯	C ₉ H ₁₀ O ₃	341.29299	341.2928	-1.47	苯及其取代衍生物
169	10.064	尼泊金异丙酯	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	568.30362	568.3039	-0.88	苯及其取代衍生物
170	10.707	三苯基氧化膦	C ₁₈ H ₁₅ OP	346.21441	346.2143	-1.9	苯及其取代衍生物
171	9.479	水杨酸	C ₇ H ₆ O ₃	332.23514	332.2351	-1	苯及其取代衍生物
172	5.616	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	302.18819	302.188	-1.07	苯及其取代衍生物
173	8.977	新斯的明	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	406.12638	406.1266	-2.13	苯及其取代衍生物
174	7.175	邻苯二甲醛	C ₈ H ₆ O ₂	228.07864	228.0784	-1.17	苯及其取代衍生物

3 小结与讨论

本实验筛选出的血人参促创伤性慢性创面愈合的最佳部位为石油醚萃取部位,该实验结果与前期研究“基于转基因斑马鱼炎症模型的血人参提取物抗炎活性筛选研究”结果相一致。慢性创面的难以愈合与持续炎症的发生有较大关系,而血人参石油醚萃取物中可能存在较多的“抗炎物质”,该物质可能在慢性创面愈合的炎症期发挥抗炎作用以缩短愈合周期。由“最佳促创愈合部位”成分分析结果可知,脂肪酰类物质占比最大,约占百分之五十以上,其可能是发挥促创作用的主要有效物质。

当伤口发展成慢性创面时,主要表现为严重的炎症反应和组织细胞的损伤和坏死,而以亚油酸、亚麻酸为主的脂类物质则是细胞膜的主要成分。研究发现亚油酸、亚麻酸干细胞膜被修复,可促进创面肉芽组织生长,减轻创面渗出,减轻全身反应症状,加速创面愈合^[16]。亚麻酸还可干扰氧化反应的发生,及时清除自由基控制脂质过氧化链式反应,与金属阳离子结合阻断羟自由基引发的系列反应,破坏脂质过氧化反应,最终去除脂质过氧化过程中产生的自由基^[17],还可通过阻断 NF-Kb、MAPLs 激活和抑制 COX-2、TNF-α 降低炎症介质的生成^[18-19]。亚油酸则能通过激活 PPARs 途径、调节细胞因子的表达和影响免疫细胞活动(如单核细胞、树突状细胞)而发挥抗炎作用^[20]。此外,研究发现棕榈酸能以细胞膜作为靶点调控膜的结构功能,影响菌体的生物活性和毒力,达到抑菌及毒力调控作用。壬二酸可通过抑制细菌蛋白合成直接杀死细菌、抑制由活性氧基团诱发的芳香族化合物的氢氧基化作用和花生四烯酸的过氧化作用、减少中线粒细胞的超氧阴离子和氢氧基的产生,还可通过抑制核转录因子降低细胞因子白细胞介素-1β、IL-6、TNF-α 的炎性级联反应^[21]。

除脂肪酰类物质以外,“最佳促创愈合部位”中的黄酮和香豆素类物质在创面愈合过程可能也发挥重要作用。据报道,香豆素类化合物能通过抑制脂氧合酶和环氧合酶影响花生四烯酸的代谢途径以及能有效中和活性氧、活性氮,减少机体谷胱甘肽的消耗,抑制髓过氧化酶的活性以维持机体的稳态,从而发挥抗炎作用^[22],黄酮类物质则可通过抑制 NO 的

产生、诱导抑制环氧合酶-2 的表达、调节各种炎症介质并改变与验证有关的各种信号通路等发挥抗炎作用^[10]。综上所述,血人参石油醚萃取部位促慢性创面愈合的疗效最佳,可能不仅仅是其中的一类成分发挥作用,而是多类成分共同作用的结果,后期可通过血清药理学、WB 等技术加以验证,为苗药血人参石油醚萃取部位治疗慢性创面提供更加科学可靠的理论基础。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 张云封,咎妮利,朱枝祥,等. 苗药血人参中黄酮类化学成分研究[J]. 中草药,2021,52(12):3485-3492.
- [2] 李军,王崇敏,张永萍,等. 苗药血人参的类黄酮化学成分分析[J]. 分子植物育种,2023,21(9):3079-3087.
- [3] 张云封,朱枝祥,王文萱,等. 苗族药血人参中缩合鞣质类化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(16):4131-4138.
- [4] 李开敏,刘育辰,刘刚,等. 苗药血人参研究进展及质量标志物预测分析[J]. 亚太传统医药,2023,19(5):68-75.
- [5] 吴小峰,王小果,张汝国. 茸毛木蓝不同部位体外抗氧化及 α -葡萄糖苷酶抑制活性对比研究[J]. 黔南民族医学学报,2017,30(3):161-164.
- [6] 傅建,付慧晓,张永萍,等. 苗药血人参总黄酮的分离及体外抑菌研究[J]. 贵州科学,2020,38(6):4-8.
- [7] 但成丽,张艳焱,张永萍,等. 基于转基因斑马鱼炎症模型的血人参提取物抗炎活性筛选研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(11):2617-2620.
- [8] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM C A, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. Physiol rev,2019,99(1):665-706.
- [9] LIU Y, ZHANG X, YANG L, et al. Proteomics and transcriptomics explore the effect of mixture of herbal extract on diabetic wound healing process [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154892.
- [10] 赵斌,褚庆玉,李筱,等. 慢性难愈合创面治疗进展[J]. 河北医药,2020,42(20):3154-3158.
- [11] 尹少平,徐泽宇,闵文,等. 中药外用制剂在慢性创面治疗中的应用与思考[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(5):690-695.
- [12] 宋珊珊,李大勇. 中医外治法治疗慢性难愈性创面的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(16):194-196.
- [13] 方秋,赵悦,吴鹏,等. 中医药治疗慢性创面机制的研究进展[J]. 中医外治杂志,2023,32(1):105-107.
- [14] 张光磊,武海阔,王军. 中药外敷治疗慢性难愈性溃疡机制研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(4):254-256.
- [15] 刘禹全,吕新亮,赵军,等. 中医治疗慢性难愈性创面的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2021,40(12):167-168.
- [16] 陈芹. 亚油酸、亚麻酸细胞膜修复技术在 3-4 期压力性损伤中的应用研究[R]. 宿州:安徽省宿州市立医院,2020.
- [17] 赖玉萍,姜福全,黄思苑,等. 亚麻籽油的营养成分、功能活性及应用研究进展[J]. 中国油脂,2022,47(8):109-115.
- [18] 常雅萍,刘超贺,肖怀,等. 黄腰胡蜂油脂的抗炎抗氧化活性测试及 GC-MS 分析[J/OL]. 生物学杂志[2023-10-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1081.Q.20230524.1343.014.html>.
- [19] 鲍雅婷,赵瑶瑶,郑洲,等. 共轭亚麻酸的生理功能及其制备研究进展[J/OL]. 中国油脂[2023-10-14]. <https://doi.org/10.19902/j.cnki.zgyz.1003-7969.220739>.
- [20] 徐晚秋,曾位森,白杨,等. 共轭亚油酸生物合成及生理功能机制研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2022,27(11):1371-1375.
- [21] 许文静,韩鑫鑫,蔡蓓蕾,等. 壬二酸在皮肤病治疗中的应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2022,21(2):187-191.
- [22] 叶称连,陈进聪,吴龙火,等. 香豆素抗炎活性的研究进展[J]. 现代医药卫生,2022,38(23):4063-4065.

收稿日期:2023-10-08;修回日期:2023-11-15

基金项目:贵州省高等学校中药民族药(苗药)新剂型新制剂工程研究中心(黔教技[2022]022);国家苗药工程技术研究中心能力提升,合同编号:黔科合中引地[2023]006;贵州省高层次创新型人才,项目编号:黔科合平台人才-GCC[2023]037。

作者简介:宋选飞(1996-),女,在读硕士。主要研究方向:中药及民族药药物新制剂与新剂型。

▲通讯作者:张永萍(1965-),女,教授,博士研究生导师。主要研究方向:中药及民族药新制剂、新剂型与新技术开发研究。

基于 UPLC-Q-TOF-MS /MS 结合网络药理学和分子对接探讨王枣子叶抗炎的药效物质及作用机制*

魏美琪^{1,2}, 张卫青², 梁伟², 刘培贵², 张丽萍², 晏晨²

(¹ 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002; ² 安顺市人民医院, 贵州 安顺 561000)

摘要: 目的: 本文旨在利用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术, 快速准确地鉴定王枣子叶的化学成分, 结合网络药理学和分子对接方法, 探究王枣子叶抗炎的潜在分子作用机制。方法: 首先通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析王枣子叶的主要化学成分, 并利用 Swiss Target Prediction 数据库预测其主要成分靶点, 通过 GeneCards 数据库收集抗炎的相关治疗靶点, 运用 Venny 2.1 构建韦恩图取主要成分靶点、GeneCards 抗炎靶点交集, 其次通过 String 数据库构建蛋白相互作用网络, 将结果导入 Cytoscape 3.6.0 软件构建蛋白互作网络及成分-靶点-通路网络。通过 Metascape 数据库对靶点基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 最后利用 Autodock 等软件将网络中预测到的关键活性成分与关键靶点进行分子对接验证。结果: 从王枣子叶中共鉴定出化合物 63 个, 显示 60 个抗炎作用的活性成分和 203 个潜在靶点。主要通过炎症反应的调节、炎症反应、细胞迁移的积极调节、磷酸化的正向调节、对激素的反应等生物过程, 以及 Pathways in cancer、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、Lipid and atherosclerosis、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、Proteoglycans in cancer、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection、PI3K-Akt signaling pathway、Prostate cancer、Chemical carcinogenesis - receptor activation、Fluid shear stress and atherosclerosis 等关键信号通路, 发挥抗炎的作用。结论: 王枣子叶的多种有效成分能够通过多靶点、多通路发挥抗炎作用。

关键词: 王枣子叶, UPLC-Q-TOF-MS/MS, 抗炎, 网络药理学, 分子对接

中图分类号: Q946-3 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0023-11

Study on anti-inflammatory substances and mechanism of *Isodon suzhouensis* leaves based on UPLC-Q-TOF-MS/MS, network pharmacology and molecular docking*

WEI Meiqi^{1,2}, ZHANG Weiqing², LIANG Wei², LIU Peigui², ZHANG Liping², YAN Chen²

(¹ Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; ² People's Hospital of Anshun City, Anshun 561000, China)

Abstract: In this study, UPLC-Q-TOF-MS/MS was used to rapidly and accurately identify the chemical constituents of *Isodon suzhouensis* leaves, and the potential molecular mechanism of the anti-inflammatory function of *Isodon suzhouensis* leaves was studied based on network pharmacology and molecular docking. Firstly, the main chemical components of *Isodon suzhouensis* leaves were analyzed by UPLC-Q-TOF-MS/MS, and the main component targets were predicted by using the Swiss Target Prediction database. The anti-inflammatory therapeutic targets were collected by using GeneCards database. Venny 2.1 was used to construct the intersection of the major component targets and the anti-inflammatory targets. The protein interaction network was constructed by using String database, and the results were imported into Cytoscape 3.6.0 to construct the protein interaction network and the component-target-pathway network. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried

out for target genes through Metascape database. Finally, the key active components and key targets were verified by molecular docking in Autodock. A total of 63 compounds were identified in *Isodon suzhouensis* leaves, showing 60 anti-inflammatory active components and 203 potential targets. *Isodon suzhouensis* leaves play an anti-inflammatory role mainly through the regulation of inflammatory response, inflammatory response, positive regulation of cell migration, positive regulation of phosphorylation, response to hormones and other biological processes, as well as pathways in cancer, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, lipid and atherosclerosis, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, proteoglycans in cancer, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, PI3K-Akt signaling pathway, prostate cancer, chemical carcinogenesis-receptor activation, fluid shear stress and atherosclerosis, and other key signaling pathways. In conclusion, the effective components of *Isodon suzhouensis* leaves exert anti-inflammatory effect through multi targets and multi pathways.

Keywords: *Isodon suzhouensis* leaves, UPLC-Q-TOF-MS/MS, anti-inflammatory, network pharmacology, molecular docking

王枣子(*Isodon suzhouensis*)是唇形科(Labiatae)香茶菜属(*Isodon*)多年生草本植物,是香茶菜属中少有的可药食两用的中草药植物^[1]。性辛味苦,归肝、肺、胃、肾经,功能为清热解毒、利湿消肿、活血散瘀。用于湿热黄疸、咽喉肿痛、肺病、胃脘疼痛、淋证、水肿、关节痹痛、闭经、乳痛、痔疮、跌打损伤、毒蛇咬伤,民间用于治疗各种恶疮、肿瘤、毒蛇咬伤、肺结核、肾炎、咽炎、感冒、急性传染性肝炎等多种疾病^[2]。

近年来,对王枣子化学成分研究发现,王枣子中含有多种天然活性成分,主要有二萜类、三萜类、黄酮类和酚酸类等成分,包括王先荣等^[3-4]从植物中发现王枣子甲素、王枣子乙素,同时分离得到毛叶醇、 β -谷甾醇和齐墩果酸;李广义等^[5]首次从王枣子提取物中分离得到四环二萜化合物王枣子丙素;翟科峰等^[6]用高效液相色谱法测定王枣子中齐墩果酸含量,显示在 1.0 ~ 10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内得到良好的线性关系。王枣子具有抗炎抗菌^[7]、抗肿瘤^[8]、抗氧化^[9]、抗血栓^[10]和抗癌^[11]等药理作用,其中王枣子具有一定的抗炎作用,Kim BW 等^[12]研究了王枣子中萜类化合物 GLA 在 mRNA 和蛋白水平上呈剂量依赖性地抑制了诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2 的表达。促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1b(IL)-1b 和 IL-6 的产生通过抑制其转录活性而被抑制。Gan P 等^[13]研究了 GLA 显著降低了脂多糖(LPS)激活的小胶质细胞中一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1b、环氧合酶(COX)-2 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的生成。

马海军等^[14]对王枣子的种源问题进行分类鉴

定:该种与香茶菜 *I. amethysteoides* 和碎米桠 *I. rubescens* 相近,本种叶片较宽,基部平截下延,聚伞花序组成极为分散的圆锥花序,花萼裂浅,萼齿钝圆,开花时雄蕊与花柱外露易与香茶菜区别;叶片卵形,基部平截下延,无假翅,花白色或蓝白色,上唇带蓝紫色斑点,无退化雄蕊易与碎米桠区别,从而确定王枣子明显区别于香茶菜和碎米桠,是香茶菜一新种。

炎症是具有血管系统的活体组织对各种损伤因子的刺激所发生的防御反应,炎症作为机体应对外来刺激的一种生理或病理反应,参与多种重大疾病的发生和发展过程。很多天然药物具有较好的抗炎效果^[15]。据文献报道^[12-13,16-20],发现王枣子中萜类、黄酮类等化合物具有较好的抗炎活性,但解析的化合物信息仍不全面,活性组分尚不明确,因此,基于液质联用技术并结合网络药理学和分子对接技术研究王枣子叶的活性成分,分析预测其抗炎活性靶点及作用机制,探讨其药效物质基础,为其质量控制提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

液相系统: Dionex Ultimate 3000 RSLC (HPG) (Thermo Fisher Scientific);质谱系统: Thermo Scientific Q Exactive Focus (Thermo Scientific Q Exactive Focus);离子源: HESI-II (Thermo Fisher Scientific);色谱柱: ACE Ultracore 2.5 SuperC18, 100 * 2.1 mm (菲罗门)。

1.2 试剂与药材

试剂:95%乙醇,甲醇(色谱纯),乙腈(色谱纯)

药材:药材购自安徽省亳州药材市场,保存于安顺市人民医院药学实验室,经宿州绿源中医药科技有限公司韩正斌鉴定为唇形科(Labiatae)香茶菜属(*Isodon*)王枣子(*Isodon suzhouensis*)。

2 方法

2.1 王枣子叶化学成分分析

称取王枣子叶 50.0 g,加 10 倍量的 95%乙醇回流提取 3 次,每次 3 h,合并提取液。滤过,滤液减压回收乙醇至稠膏状,取 10 mg 样品,用 70%甲醇水溶解,经 0.22 μm 有机微孔滤膜过滤,即得王枣子叶的样品溶液,作为液质联用分析的样品。

色谱条件:ACE Ultracore2.5 SuperC18 (100 * 2.1 mm),流动相为乙腈(0.1%甲酸)-0.1%甲酸水,梯度洗脱(0~2 min,5%的乙腈;2~47 min,95%的乙腈;47~50 min,5%的乙腈)体积流量 0.3 mL/min,柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱条件:采用 HESI-II 离子源,离子源电压 3.0 kV(+)/2.5 kV(-),毛细管加热温度为 320 $^{\circ}\text{C}$,鞘气流速为 35 arb,辅助气流速为 10 arb,离子源温度 350 $^{\circ}\text{C}$ 。质谱扫描方式为 Full MS-ddms2,扫描范围为 100 to 1 500 m/z,Full MS 一级分辨率为 70 000,二级分辨率为 17 500。

数据分析:通过赛默飞世尔科技的 Compound discover 软件检索将得到的王枣子叶的数据,根据质谱扫描提供化合物的一级、二级质谱数据质谱碎片离子信息进行分析,选择分子式与数据库进行筛选对比,对化合物进行鉴定,筛选确定王枣子叶的化学成分。

2.2 王枣子叶活性成分靶点预测

通过 Pubchem 数据库^[21](<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)对鉴定的化合物检索查询 Canonical SMILES 号,复制 Canonical SMILES 号或下载 2D 结构,将化合物结构式保存为 SDF 格式。将复制的 Canonical SMILES 号或 SDF 格式的结构式上传 Swiss Target Prediction 数据库^[22]([\[prediction.ch/\]\(http://prediction.ch/\)\),设置属性为“Homo sapiens”,点击 Predict targets 进行预测分析输出化合物靶点信息,结果导出为 CSV 格式并保存。利用 Excel 合并化学成分靶点,选取预测结果中“probability \$\geq 0\$ ”的靶点,且去除重复项,得到活性成分靶点。](http://swisstarget-</p></div><div data-bbox=)

2.3 疾病靶点数据库的构建

利用 GeneCards^[23](<https://www.genecards.org>)数据库检索相关炎症靶点,以“inflammation”为关键词搜索相关疾病基因,并在 GeneCards 数据库中筛选 Relevance score ≥ 3 的靶点。

2.4 构建蛋白-蛋白相互作用网络(PPI)

将获取的潜在靶点导入 String 数据库^[24](<https://cn.string-db.org/>),选择“Multiple protein”,物种选择“Homo Sapiens”,minimum required interaction score ≥ 0.4 ,下载 TSV 格式的蛋白相互作用结果,导入 Cytoscape 3.6.0 软件,进行可视化分析。使用 cytoNCA 插件计算各靶点的 degree(度值)、Betweenness(中介中间度)、Closeness(接近中心度),选取三者平均数以上的交集靶点为关键靶点。

2.5 GO 功能与模块分析、KEGG 富集通路分析

对 String 数据库中保存的 TSV 格式的文件进行处理,合并 node1 和 node2,去除重复值,数据导入到 Metascape 数据库^[25](<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>),点击 Submit,物种选择 H. sapiens(80),选择 Custom Analysis 进行数据分析,点击 Enrichment,已选择的选项进行取消,分别选择 GO Biological Processes,GO Cellular Components,GO Molecular Functions 和 KEGG Pathway 分析,并利用微生信在线平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化作图分析。

2.6 王枣子叶药物-成分-靶点-疾病-通路网络构建

按照获得的活性成分、靶点、疾病、通路等数据,整理后导入 Cytoscape 3.7.0 中构建“药物-成分-靶点-通路”网络图。包括前 20 条 KEGG 通路中涉及的靶点、活性成分对应的靶点、疾病对应通路、药物对应活性成分。其中节点代表化学成分、靶点、疾病

和信号通路,边表示各节点之间相互作用关系。使用 cytoNCA 插件计算化学成分的 degree(度值),筛选出关键活性成分。

2.7 主要活性成分-关键靶点分子对接验证

将分析获得的前 5 个关键成分和前 5 个关键靶点进行分子对接。将关键靶点导入 PDB 数据库^[26] (<https://www.rcsb.org/>),获取蛋白靶点 PDB 格式的 3D 结构文件,并结合 Uniprot 数据库^[27],选取最佳蛋白靶点;通过 TCMSp 数据库^[28] (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 获取核心成分的 mol2 格式文件,搜索不到的结构,利用 Pubchem 数据库获取核心成分的 SDF 结构文件,通过 OpenBable 软件将 2D 的 SDF 格式转化为 3D 的 PDB 格式文件,运用 Pymol 软件进行去水和溶剂分子的操作,Auto-Grid4 软件设置对接盒子、对接参数及运算方法,运行 Autodock4 进行分子对接模拟,并利用 Pymol 软件进行可视化处理。

3 结果

3.1 王枣子叶主要化学成分

采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术,按上述方法处理、检测样品,对王枣子叶乙醇提取物中化学成分进行定性分析,得到正、负离子模式的总离子模式的总离子流图(TIC)(图 1)。根据质谱生成的化合物信息结合二级碎片离子,同时结合相关参考文献,对王枣子叶部位的化学成分进行定性分析,从王枣子叶中共鉴定出化合物 63 个,包括萜类 10 个,酚酸类和酚类 7 个,黄酮 21 个,苯丙素类 11 个,其他种类化合物 14 个。化学成分的保留成分、分子式、化合物名称、碎片离子信息等数据见表 1。

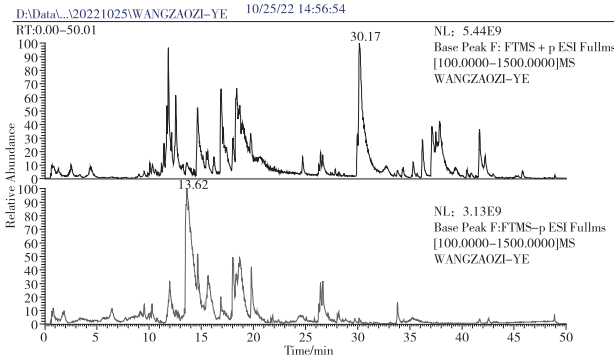


图 1 王枣子叶的总离子流图谱

表 1 王枣子叶的成分鉴定结果

No.	化合物	分子式	分子量	RT/min	检测离子	分子离子峰	离子碎片
1	蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	360.12569	0.676	[M-H-H ₂ O] ⁻	341.10782	221.06596, 179.05478, 161.04416, 143.03366, 113.02291, 101.02290, 89.02292, 71.01236, 59.01240
2	右旋奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	192.0621	1.285	[M-H] ⁻	191.05484	173.04410, 127.03866, 111.04357, 93.03307, 85.02797, 59.01239
3	L-脯氨酸	C ₅ H ₉ NO ₂	115.06342	1.288	[M+H] ⁺	116.07069	98.06041, 84.04474, 70.06580, 56.05015
4	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	192.0258	1.376	[M-H] ⁻	191.01845	173.04422, 127.03854, 111.00726, 93.03300, 85.02797, 59.01240
5	L-苯丙氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₂	148.05223	1.401	[M+NH ₄] ⁺	166.07257	131.04883, 120.08086, 103.05436, 93.07014, 79.05004
6	丹参素	C ₉ H ₁₀ O ₅	198.05159	1.809	[M-H] ⁻	197.04433	179.03369, 151.03888, 135.04370, 123.04369, 107.04875, 95.04876, 72.99162
7	羟基酪醇	C ₈ H ₁₀ O ₃	154.0616	1.979	[M-H] ⁻	153.05429	135.04358, 123.04368, 109.02798, 81.03307
8	龙胆酸	C ₇ H ₆ O ₄	154.02521	2.185	[M-H] ⁻	153.01793	123.04368, 109.02798, 95.04873, 81.03307, 67.01736
9	L-色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	204.08959	2.534	[M+H] ⁺	205.09697	188.07021, 170.05954, 159.09135, 146.05971, 132.08055, 118.06511
10	原儿茶醛	C ₇ H ₆ O ₃	138.03024	3.013	[M-H] ⁻	137.02296	136.01517, 119.01225, 108.02013, 93.03311, 81.03309, 65.03813
11	岩白菜素	C ₁₄ H ₁₆ O ₉	328.0787	4.622	[M-H] ⁻	327.07132	312.04773, 249.03937, 234.01602, 207.02869, 192.00522, 161.02293, 133.02798, 87.00751

续表 1

No.	化合物	分子式	分子量	RT/min	检测离子	分子离子峰	离子碎片
12	七叶亭	C ₉ H ₆ O ₄	178.02533	5.951	[M-H] ⁻	177.01804	149.02298, 133.02803, 105.03307, 89.03821, 81.03314,
13	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	180.04101	6.414	[M-H] ⁻	179.03368	135.04373, 117.03307, 107.04865, 91.05363, 79.05351
14	4-甲氧基水杨酸	C ₈ H ₈ O ₄	168.04088	6.641	[M-H] ⁻	167.03366	152.01009, 123.04371, 121.02805, 108.02036, 95.04870
15	隐绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.0942	7.719	[M-H] ⁻	353.08691	191.05489, 179.03369, 173.04420, 135.04370, 93.03306, 67.01744
16	没食子酸乙酯	C ₉ H ₁₀ O ₅	198.05162	9.933	[M-H] ⁻	197.04434	169.01295, 140.01013, 125.02297, 111.00721
17	维采宁 II	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	594.15766	10.252	[M+H] ⁺	595.16565	523.12305, 457.11307, 379.08032, 325.07013, 295.05978, 121.02847
18	一枝蒿庚素	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	357.22984	10.765	[M+H] ⁺	358.23712	340.22580, 239.17850, 183.11661, 112.07571, 72.04498
19	异荛草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.09955	11.113	[M+H] ⁺	449.10699	413.08563, 353.06467, 329.06458, 299.05441, 165.01790, 137.02313, 85.02885
20	对羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	164.04596	11.468	[M-H] ⁻	163.03868	135.04326, 119.04876, 93.03305, 59.01236
21	山奈酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	594.15753	11.826	[M-H] ⁻	593.14911	447.09158, 283.02393, 255.02899, 227.03409, 183.04413, 151.00204, 117.03275
22	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.1519	11.986	[M-H] ⁻	609.14453	300.02661, 271.02402, 255.02896, 243.02881, 178.99721, 151.00233, 108.02006
23	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194.05659	12.182	[M-H] ⁻	193.04935	178.02582, 149.05942, 134.03589, 117.03311, 89.03812
24	桑黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.04219	12.25	[M+H] ⁺	303.04947	257.04388, 229.04884, 201.05400, 153.01784, 137.02306, 111.0070
25	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464.09439	12.254	[M-H] ⁻	463.08694	300.02664, 271.02405, 255.02898, 243.02893, 151.00227
26	山奈苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	578.16191	12.654	[M-H] ⁻	577.15430	431.09686, 285.03949, 255.02885, 227.03426, 169.06454
27	山奈酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.04738	13.16	[M+H] ⁺	287.05466	258.05127, 241.04863, 213.05409, 165.01794, 153.01790, 121.02837, 68.99776
28	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.09967	13.161	[M+H] ⁺	449.10718	287.05429, 213.05414, 153.01790, 121.02829, 85.02882
29	7-羟基香豆素	C ₉ H ₆ O ₃	162.03021	13.639	[M-H] ⁻	161.02295	133.02809, 115.01755, 105.03306, 89.03815, 77.03812
30	甜菊醇	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318.21898	13.673	[M+H] ⁺	319.22610	301.21558, 227.17857, 159.11635, 133.10089, 119.08546, 57.03420
31	Senkyunolide H	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	224.10464	13.75	[M+H-H ₂ O] ⁺	207.10136	189.09059, 161.09575, 133.10098, 119.08549, 91.05457
32	迷迭香酸	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360.08351	15.161	[M-H] ⁻	359.07632	197.04440, 179.03366, 161.02307, 133.02806, 72.99161
33	泽兰黄酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316.05763	15.225	[M-H] ⁻	315.05029	300.02670, 227.03407, 201.01823, 136.98654, 65.00182
34	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.04722	15.849	[M+H] ⁺	287.05457	241.04898, 161.02295, 153.01788, 135.04376, 67.01845
35	咖啡酸乙酯	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	208.07253	15.89	[M-H] ⁻	207.06514	179.03366, 161.02304, 135.04369, 121.02799, 106.04096

续表 1

No.	化合物	分子式	分子量	RT/min	检测离子	分子离子峰	离子碎片
36	异樱花素	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	286.08345	15.975	[M+H] ⁺	287.09085	241.08369, 153.01791, 135.04376, 91.05455
37	高车前素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.06301	16.228	[M+H] ⁺	301.07034	286.04645, 186.01543, 168.00488, 121.02829
38	迷迭香酸甲酯	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	374.09904	16.557	[M-H] ⁻	373.09180	179.03366, 161.02306, 135.04369, 107.04870
39	射干苷元	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.06307	16.863	[M+H] ⁺	301.06985	286.04651, 186.01547, 168.00494, 105.07008
40	咖啡豆醇	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	332.19834	16.909	[M+H-H ₂ O] ⁺	315.19504	297.18439, 203.10632, 185.09550, 157.10081, 131.08527, 97.06509, 69.07047
41	菊苣酸	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₂	474.07844	17.276	[M-H] ⁻	473.07104	311.04013, 219.02856, 179.03368, 149.00778, 135.04370, 87.00725
42	单咖啡酰酒石酸	C ₁₃ H ₁₂ O ₉	312.04732	17.283	[M-H] ⁻	311.03998	267.02887, 211.03894, 179.03371, 149.00778, 135.04370, 87.00726
43	芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.05235	17.427	[M+H] ⁺	271.05969	197.13295, 153.01787, 119.04911, 91.05453, 67.01843
44	鸢尾黄酮乙素	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330.07343	18.115	[M+H] ⁺	331.08078	316.05698, 298.04654, 270.05151, 242.05646, 154.02565, 108.02070
45	棕矢车菊素	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330.07295	18.329	[M-H] ⁻	329.06564	314.04239, 299.01883, 199.03891, 133.02806
46	香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.06274	19.821	[M-H] ⁻	299.05527	284.03183, 256.03665, 151.00244, 133.02805, 107.01241
47	羟基芫花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.06254	20.351	[M-H] ⁻	299.05536	284.03189, 256.03693, 227.03424, 211.03871, 151.00240, 133.02805, 107.01241
48*	芫花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.06791	21.843	[M+H] ⁺	285.07535	270.05176, 242.05678, 167.03358, 124.01546
49*	柳穿鱼黄素	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314.07817	22.23	[M-H] ⁻	313.07083	271.06024, 253.04976, 197.05920, 143.04886, 107.01231, 63.02255
50	洋川芎内酯 A	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	192.1149	22.589	[M+H] ⁺	193.12193	175.11137, 147.11644, 137.05943, 119.08551, 105.07002, 91.05457
51	正丁基苯酞	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190.09902	22.789	[M+H] ⁺	191.10623	173.09575, 145.10089, 135.04378, 117.06986, 91.05456
52	脱水穿心莲内酯	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	310.21367	23.561	[M+Na] ⁺	333.20276	293.21045, 235.13084, 58.71617
53	藁本内酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190.09902	24.731	[M+H] ⁺	191.10622	173.09572, 145.10088, 117.06985, 91.05457, 79.05472
54	丁烯基苯酞	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	188.08347	25.07	[M+H] ⁺	189.09074	171.08002, 153.06947, 143.08521, 128.06190, 117.06983, 91.05459
55	诺卡酮	C ₁₅ H ₂₂ O	218.16678	26.181	[M+H] ⁺	219.17406	177.12685, 163.11128, 135.08014, 109.10126, 81.07030
56	野菊花内酯	C ₃₂ H ₄₀ O ₈	514.3132	26.721	[M+Na] ⁺	532.34680	535.41394, 517.40454, 289.21802, 157.10074, 95.08576, 81.07035, 67.05487
57	α-香附酮	C ₁₅ H ₂₂ O	218.16678	28.283	[M+H] ⁺	219.17387	201.16325, 177.12700, 163.11128, 149.09575, 111.08052, 81.07033
58*	刺囊酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472.35372	28.715	[M-H] ⁻	471.34644	423.32593, 399.31631, 115.46109, 58.00455
59	雷公藤内酯甲	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	454.34392	33.522	[M+H] ⁺	455.29205	437.34073, 409.34567, 391.33450, 191.17902, 119.08553, 95.08584
60*	α-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278.22406	33.832	[M+H] ⁺	279.23132	223.16837, 123.11678, 109.10131, 95.08586, 81.07039, 67.05489
61	羽扇烯酮	C ₃₀ H ₄₈ O	424.36985	36.369	[M+H] ⁺	425.37714	407.36710, 217.19450, 191.17906, 149.13223, 121.10114, 109.10130, 95.08583, 81.07038
62	Tsugaric acid A	C ₃₂ H ₅₀ O ₄	498.36955	38.894	[M-H] ⁻	497.36227	498.36566, 437.34137, 59.01242
63*	栎樱酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	440.36473	40.201	[M+H] ⁺	441.37207	423.36191, 287.23535, 149.09587, 95.08582, 81.07032

注:带*为排名前5的关键活性成分。

3.2 王枣子叶活性成分靶点预测

利用 Swiss Target Prediction 数据库对 63 个化合物进行靶标预测,其中 3,4-Dihydroxyphenylethanol,Senkyunolide H,Handelin 化合物靶点预测结果中没有发现类似的活性物质和预测目标,得到 60 个活性成分,删除重复靶点后共得到潜在靶点 588 个。

3.3 抗炎疾病靶点

在 Genecards 数据库中得到抗炎相关作用靶点 11448 个,选择相关度得分 Score ≥ 3 的靶点作为抗炎的潜在靶点获得 1190 个相关靶点,将王枣子叶活性成分的 588 个潜在靶点、Genecards 数据库 1190 个抗炎相关靶点取交集,获得 204 个潜在靶点,并通过 Venny 2.1.0,将筛选处理过的 588 个靶点与 1190 个 GeneCards 数据库检索的炎症相关靶点,构建韦恩图,见图 2。

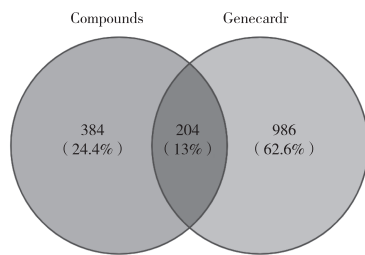


图 2 活性成分靶点与抗炎相关靶点韦恩图

3.4 蛋白-蛋白相互作用网络构建

将 204 个潜在靶点导入 String 数据库,获得靶点间相互作用关系,并利用 Cytoscape 进行可视化处理,得到 PPI 网络图,见图 3。网络中共包含 203 个点,3708 条边,节点的颜色大小与度值呈正相关,通过分析,cytoNAC 插件得到的 Excel 数据可得 degree、Betweenness、Closeness 的平均值,分别为:36.53,187.97,0.53,筛选得到 38 个共同靶点,可能为王枣子叶活性成分的关键靶点,分别为 TNF(肿瘤坏死因子 Tumor necrosis Factor)、IL6(白细胞介素-6 interleukin 6)、ALB(白蛋白)、IL1B(白细胞介素(interleukin,IL)-1 β)、AKT1(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 serine-threonine protein kinase 1)、GAPDH(3-磷酸甘油醛脱氢酶)、VEGFA(血管内皮生长因子 A vascular endothelial growth factor A)、EGFR

(表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor)、SRC(肉瘤病毒蛋白 sarcoma)、TP53(肿瘤蛋白 p53 tumor protein p53)、STAT3(信号转导与转录活化因子)、MAPK3(丝裂原活化蛋白激酶 3 mitogen-activated protein kinase 3)、TLR4(Toll 受体 4 Toll-like Receptor 4)、JUN(transcription factor AP-1)、MMP9(基质金属蛋白酶 9)、PTGS2(前列腺素内过氧化物合成酶)、CASP3(半胱氨酸-天冬氨酸蛋白水解酶 3 cysteinyl aspartate specific proteinase 3)、PPARG(过氧化物酶体增殖激活受体 γ)、HSP90AA1(热休克蛋白 heat shock proteins)、ERBB2(酪氨酸激酶受体)、ESR1(雌激素受体基因 Estrogen receptor)、CCND1(细胞周期素 D1 Recombinant Cyclin D1)、IL2(白细胞介素 2 Interleukin2)、ICAM1(细胞间黏附分子 1)、MTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)、MAPK1(细胞外蛋白调节激酶 1)、KDR(激酶插入区受体 kinase insert domain receptor)、ITGB1(整合素 $\beta 1$)、PPARA(过氧化物酶体增殖物激活受体 A(PPARA)重组蛋白)、ACE(血管紧张素转换酶 Angiotensin-I converting enzyme)、PLG(纤溶酶原 Plasminogen)、BCL2L1(BCL2 Like 1)、APP(淀粉样蛋白 β 前体蛋白 Amyloid Beta Precursor Protein)、NR3C1(糖皮质激素受体基因)、F2(凝血因子 II Coagulation Factor II)、CTSB(组织蛋白酶 B cathepsin B)、CYP3A4(细胞色素 P450 3A4 酶)、AHR(芳香烃受体 aryl hydrocarbon receptor)。见表 2。

表 2 王枣子叶的关键靶点及其拓扑学特征

No.	Gene	Degree	Betweenness	Closeness
1	TNF	162	4579.269	0.8347107
2	IL6	152	2996.4673	0.8015873
3	ALB	139	2715.2737	0.76226413
4	IL1B	135	2111.5854	0.75092936
5	AKT1	129	1714.8993	0.72924185
6	GAPDH	123	1334.8788	0.7188612
7	VEGFA	121	1098.929	0.70877194
8	EGFR	108	893.94	0.67785233
9	SRC	106	682.6687	0.67333335
10	TP53	104	806.8407	0.67333335
11	STAT3	103	712.5786	0.6622951
12	MAPK3	102	602.17847	0.66013074
13	TLR4	97	880.9759	0.6537217
14	JUN	95	382.10608	0.6474359
15	MMP9	94	482.51477	0.6474359
17	CASP3	91	319.66202	0.64126986
18	PPARG	86	940.3473	0.6292835

续表 2

No.	Gene	Degree	Betweenness	Closeness
16	PTGS2	94	792.2086	0.6474359
19	HSP90AA1	81	338.62402	0.62153846
20	ERBB2	79	485.01532	0.61585367
21	ESR1	76	302.9435	0.6084337
22	CCND1	76	393.7375	0.6066066
23	IL2	75	396.81256	0.6047904
24	ICAM1	75	191.74197	0.6047904
25	MTOR	73	190.98056	0.6047904
26	MAPK1	68	209.41771	0.5906433
27	KDR	68	423.58392	0.59237534
28	ITGB1	66	229.49579	0.5872093
29	PPARA	60	402.63425	0.57879657
30	ACE	59	733.2686	0.57714283
31	PLG	58	192.57643	0.57879657
32	BCL2L1	58	252.76494	0.57714283
33	APP	51	250.10617	0.56582636
34	NR3C1	50	256.49716	0.5611111
35	F2	44	171.47974	0.54891306
36	CTSB	43	388.68234	0.54742545
37	CYP3A4	38	241.21927	0.54010695
38	AHR	37	261.4665	0.54010695

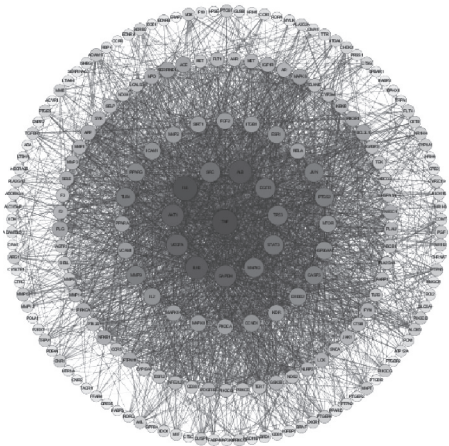


图 3 活性成分-抗炎交集靶点的 PPI 网络

3.5 王枣子叶 GO 和 KEGG 富集分析

对 String 数据库中保存的 TSV 格式的文件进行处理,合并 node1 和 node2,去除重复值,得到 203 个基因,运用 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 分析,按照 P Value Cutoff=0.01 的条件进行筛选,从生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 方面进行分析,分别得到 BP 条目 2217 个,CC 条目 117 个, MF 条目 224 个,并分别对前 10 个条目进行分析,结果见图 4。

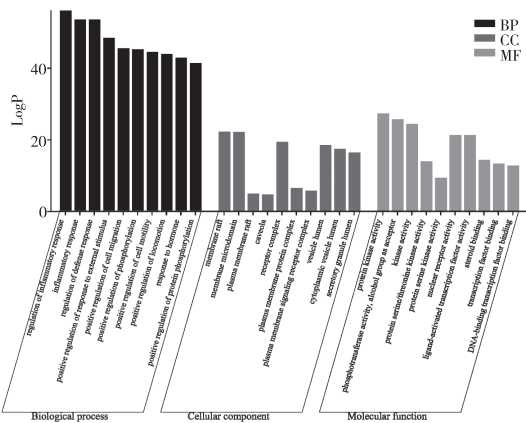


图 4 潜在抗炎靶点的 GO 富集分析

GO 分析显示,在生物过程方面,主要包括炎症反应的调节、炎症反应、细胞迁移的积极调节、磷酸化的正向调节、对激素的反应、细胞对脂质的反应、对无机物质的反应、细胞活化的调节、细胞活化、酶联受体蛋白信号通路;在细胞组成方面,主要与膜筏、受体复合物、囊泡腔、膜的侧面、细胞外基质、细胞质的核周区域、黏着、磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、树突等方面有关;在分子功能方面,主要涉及蛋白激酶活性、核受体活性、激酶结合、内肽酶活性、磷酸酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、整合素结合、类花生酸受体活性、羧酸结合、蛋白质均二聚活性等。

KEGG 通路富集分析显示,共有 194 条通路。选取排名前 20 条通路,利用微生信网站绘制气泡图,见图 5。结果显示,主要信号通路包括 Pathways in cancer(癌症的途径)、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications(糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路)、Lipid and atherosclerosis(脂质和动脉粥样硬化)、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance(EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性)、Proteoglycans in cancer(癌症中的蛋白多糖)、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection(卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染)、PI3K-Akt signaling pathway (PI3K-Akt 信号通路)、Prostate cancer(前列腺癌)、Chemical carcinogenesis - receptor activation(化学致癌作用-受体激活)、Fluid shear stress and atherosclerosis(流体剪切应力和动脉粥样硬化)等,主要涉及 AKT1、ADRB2、ACVR1、BCL2、AXL、CCND1、AR、AHR、BCL2L1、BRAF、CASP3、CCR1、MAPK14、CCR5、EGFR、DUSP1 等靶点,表明王枣子叶活性成分可通过多途径、多靶点发挥抗炎作用。

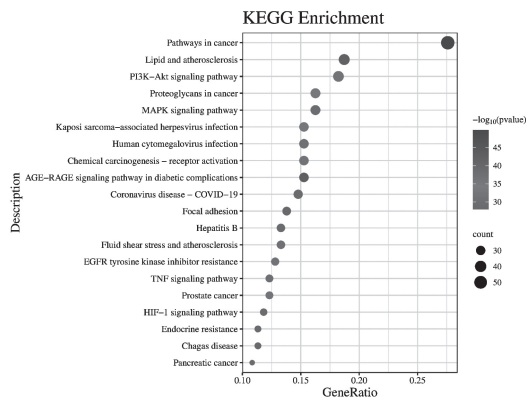
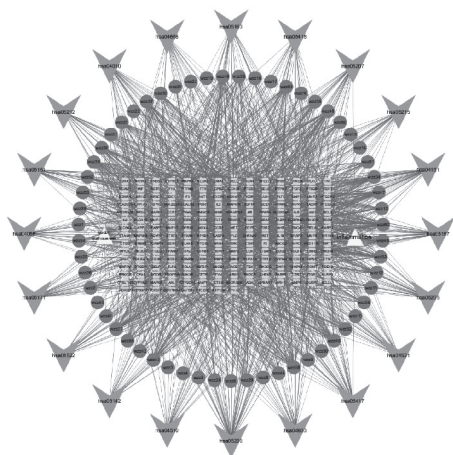


图5 潜在抗炎靶点的 KEGG 通路富集分析

3.6 王枣子叶药物-成分-靶点-疾病-通路网络构建

将得到 203 个相互作用的潜在靶点,利用 Cytoscape 3.7.0 软件构建网络图,见图 6,共包括 285 个节点(1 个药物节点、1 个疾病节点、60 个活性成分、20 个通路节点和 203 个基因节点)和 1918 条边。使用 cytoNCA 插件计算 degree,选取度值排名前 5 的成分作为关键活性成分,分别为 wzz58(刺囊酸)、wzz60(α -亚麻酸)、wzz49(柳穿鱼黄素)、wzz48(芫花素)、wzz63(栎樱酸),见表 3。



三角形为疾病、药物;方形为共同靶点;翼形为通路,圆形为活性成分。

图6 药物-成分-靶点-疾病-通路网络

表3 关键活性成分及其拓扑学特征

活性成分	Degree	Betweenness	Closeness
wzz58	51	6187.4033	0.42261904
wzz60	50	7067.9683	0.421365
wzz49	42	1831.7341	0.4115942
wzz48	42	1410.2502	0.4115942
wzz63	40	2977.2824	0.4080459

3.7 主要活性成分-靶点分子对接验证

选取药物-成分-靶点-疾病-通路网络中度值排名前 5 的关键活性成分(刺囊酸、 α -亚麻酸、柳穿鱼黄素、芫花素、栎樱酸)以及 PPI 网络中的关键靶点(TNF、IL6、ALB、IL1B、AKT1)进行分子对接,见表 4。一般认为,分子对接的结合能越低,结合亲和力越高,当结合能 ≤ -4.25 kcal/mol 时,表明活性成分和靶点之间有一定的结合活性;结合能 ≤ -5.0 kcal/mol,表明两者有较好的结合活性;结合能 ≤ -7.0 kcal/mol,表明两者有强烈的结合活性。结合能小于 -7.0 kcal/mol 的有 7 组,表明有强烈的结合活性;刺囊酸(Echinocystic acid)与 5 个关键靶点的结合能均小于 -7.0 kcal/mol。对接结果在 Pymol 软件中进行可视化处理,见图 7。分子对接结果显示,关键成分与关键靶点均可自发结合,从而发挥抗炎作用。

表4 关键活性成分与关键靶点的结合能

No.	化合物	结合能/kcal $\cdot$ mol ⁻¹				
		TNF (1A8M)	IL6 (1ALU)	ALB (1A06)	IL1B (1L2H)	AKT1 (1UNQ)
wzz58	刺囊酸 (Echinocystic acid)	-7.54	-7.84	-7.97	-8.18	-7.38
wzz60	α -亚麻酸 (α -Linolenic acid)	-5.36	-6.30	-5.39	-5.48	-6.82
wzz49	柳穿鱼黄素 (Pectolinarigenin)	-6.46	-6.90	-6.73	-6.52	-6.65
wzz48	芫花素 (Genkwanin)	-4.32	-4.10	-5.60	-4.95	-5.09
wzz63	栎樱酸 (Roburic acid)	-6.89	-7.00	-6.42	-7.38	-7.28

4 讨论

本研究利用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术快速分析共获得王枣子叶化学成分 63 个,通过 Swiss Target Prediction 数据库获得活性成分 60 个,并与炎症靶点进行韦恩图分析,得到共同靶点 204 个,通过分析 cytoNAC 插件得到的 Excel 数据,筛选得到 38 个共同靶点:TNF、IL6、ALB、IL1B、AKT1、GAPDH、VEGFA、EGFR、SRC、TP53 等。药物-成分-靶点-疾病-通路网络可以直观地看到王枣子叶的多种有效

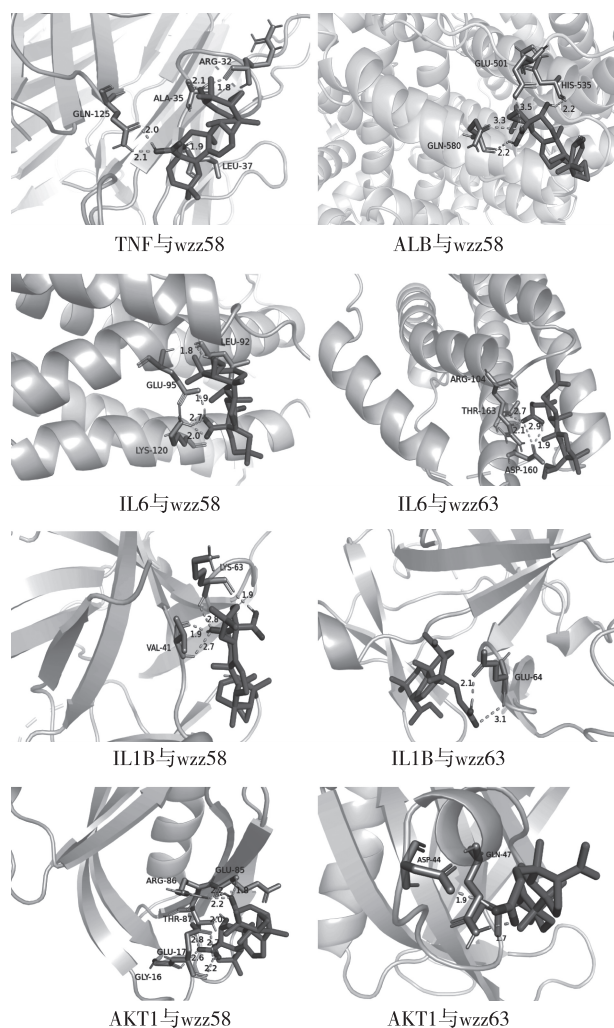


图 7 关键活性成分与关键靶点分子对接

成分能够通过多靶点、多通路发挥抗炎作用。同时,筛选得到 wzz58(刺囊酸)、wzz60(α -亚麻酸)、wzz49(柳穿鱼黄素)、wzz48(芫花素)、wzz63(栲樱酸)与相关靶点的 degree 值较高,主要活性成分包括萜类、黄酮、脂肪族类化合物,在王枣子叶中发挥潜在的抗炎活性作用。其中,萜类、黄酮类化合物广泛分布于植物中,具有抗炎、抗氧化以及免疫调节作用^[29-31]。

研究发现,刺囊酸(EA)在急性疾病中的抗炎和抗氧化特性方面具有多种积极作用^[32];EA 通过抑制人骨关节炎软骨细胞中 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶活化而具有抗炎作用^[33]。 α -亚麻酸(ALA)可通过下调 IL-8、COX2 和诱导型一氧化氮合酶等促炎基因的 mRNA 水平,可有效抑制 IL-1 β 诱导的炎症反应,结果表明 ALA 可以改善结肠炎的炎症损伤^[34]。柳穿鱼黄素(Pectolinarigenin)

通过抑制 p38MAPK 和 ERK1/2 磷酸化,减少炎症介质 IL-1 β 和 IL-6 的释放,增强 IL-10 的基础水平,表现出神经保护和抗炎特性^[35-36]。研究芫花素(Genkwanin)对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响实验结果表明,芫花素能降低小鼠腹腔毛细血管通透性,具有一定的抗炎活性^[37];Genkwanin 对 RA(类风湿性关节炎)的治疗作用是由于参与炎症的 NO 和细胞因子的减少以及 JAK/STAT 和 NF- κ B 信号通路激活的抑制^[38]。栲樱酸通过抑制 NF- κ B 信号通路及 MAPKs 的磷酸化来抑制 iNOS 的表达、NO 及 IL-6 的生成而发挥抗炎作用^[39]。因此,王枣子叶通过多种有效成分的协同作用,激活炎症因子的表达,从而达到抗炎的目的。

本实验利用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术、网络药理学以及分子对接技术,系统地分析了王枣子叶部位的化学成分以及探究了王枣子叶抗炎的潜在分子作用机制,为后续研究王枣子药效物质基础及作用机制等提供参考。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 宿玉,崔佳,施务务,等. 中药香茶菜研究进展[J]. 亚太传统医药,2011,7(6):155-158.
- [2] 崔佳,施务务,宿玉,等. 王枣子三萜成分的研究[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(3):57-59.
- [3] 王先荣,王兆全,石鹏程,等. 王枣子的新二萜——王枣子甲素[J]. 安徽医学,1982(2):50-53.
- [4] 王先荣,王红萍,李有文. 王枣子化学成分的研究[J]. 中草药,1994,25(6):285-287.
- [5] 李广义,王玉兰,徐宗沛,等. 王枣子化学成分的研究[J]. 药学学报,1981(9):667-671.
- [6] 翟科峰,段红,曹稳根,等. HPLC 法测定王枣子中齐墩果酸的含量[J]. 宿州学院学报,2015,30(6):93-95.
- [7] 张修华. 草药王枣子抗菌作用的临床应用[J]. 煤矿医学,1982(5):13-14.
- [8] 魏鉴腾. 齐墩果酸的抗肿瘤作用及其作用机制研究[D]. 青岛:中国科学院研究生院(海洋研究所),2012.
- [9] LIU G,DING L,YANG Y,et al. Anti-oxidative action of ent-kaurene diterpenoids[J]. Research on chemical intermediates,2006,32:787-794.
- [10] 姚士,褚纯隽,韩海燕,等. 蓝萼甲素抗血栓作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(11):61-65.
- [11] DING L,HOU Q,ZHOU Q,et al. Structure-activity relationships of eight ent-kaurene diterpenoids from three Isodon plants[J]. Research on chemical intermediates,2010,36:443-452.
- [12] KIM B W,KOPPULA S,HONG S,et al. Regulation of mi-

croglia activity by glaucocalyxin-A: attenuation of lipopolysaccharide-stimulated neuroinflammation through NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways[J]. *PLoS one*,2013,8(2): e55792.

[13] GAN P,ZHANG L,CHEN Y,et al. Anti-inflammatory effects of glaucocalyxin B in microglia cells[J]. *Journal of pharmacological sciences*,2015,128(1): 35-46.

[14] 马海军,翟科峰,韩正宾,等. 安徽香茶菜属(唇形科)一新种[J]. *宿州学院学报*,2022,37(3):41-45.

[15] 侯晓丽,孙铭学,高焕焕,等. 抗炎天然产物活性成分研究进展[J]. *药学实践杂志*,2015,33(1):20-27.

[16] 张亚楠,姜丽丽,薛宏宇. 中草药王枣子萜类成分及其药理作用研究进展[J]. *辽宁中医杂志*,2017,44(9):1998-2001.

[17] 张亚楠. 微切助互作技术提取王枣子活性成分及药理作用研究[D]. 大连:大连理工大学,2017.

[18] 陈子珺,李云森,周吉燕,等. 蓝萼甲素对小鼠脾细胞 Th1/Th2 型 5 种细胞因子水平的影响[J]. *中国中药杂志*,2006(15):1257-1260.

[19] 杨文华,张健,王剑文. 蓝萼香茶菜化学成分和生物活性研究近况[J]. *抗感染药学*,2011,8(4):227-230.

[20] 繆成贵,时维静,魏伟,等. 王枣子总黄酮影响佐剂性关节炎大鼠病理的分子机制研究[J]. *中国中药杂志*,2017,42(17):3411-3416.

[21] BOLTON E,CHEN J,KIM S,et al. PubChem3D: a new resource for scientists[J]. *Journal of cheminformatics*,2011,3: 1-15.

[22] DAINA A,MICHELIN O,ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic acids research*,2019,47(W1): W357-W364.

[23] STELZER G,ROSEN N,PLASCHKES I,et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. *Current protocols in bioinformatics*,2016,54(1): 1.30.1-1.30.33.

[24] SZKLARCZYK D,GABLE A L,NASTOU K C,et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic acids research*,2021,49(D1): D605-D612.

[25] ZHOU Y,ZHOU B,PACHE L,et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nature communications*,2019,10(1): 1523.

[26] SEHNAL D,BITTRICH S,DESHPANDE M,et al. Mol * Viewer: modern web app for 3D visualization and analysis of large biomolecular structures[J]. *Nucleic acids research*,2021,49(W1): W431-W437.

[27] UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023[J]. *Nucleic acids research*,2023,51(D1): D523-D531.

[28] RU J,LI P,WANG J,et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of cheminformatics*,2014,6: 1-6.

[29] 顾永哲,魏乐乐,刘月,等. 近 10 年唇形科药用植物二萜类化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中药材*,2023(2):511-524.

[30] MIRANDA R S,DE JESUS B S M,DA SILVA LUIZ S R,et al. Antiinflammatory activity of natural triterpenes: an overview from 2006 to 2021[J]. *Phytotherapy research*,2022,36(4): 1459-1506.

[31] 苏永庆,汤建,陈海生,等. 蓝萼香茶菜萜类和黄酮类化合物的研究新进展[J]. *中国野生植物资源*,2017,36(3): 50-52.

[32] YU F,WANG Q,WANG H,et al. Synthesis and biological evaluation of echinocystic acid derivatives as HCV entry inhibitors[J]. *Chinese chemical letters*,2016,27(5): 711-713.

[33] MA Z,WANG Y,PIAO T,et al. Echinocystic acid inhibits IL-1 β -induced COX-2 and iNOS expression in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Inflammation*,2016,39: 543-549.

[34] REIFEN R,KARLINSKY A,STARK A H,et al. α -Linolenic acid(ALA) is an anti-inflammatory agent in inflammatory bowel disease[J]. *The journal of nutritional biochemistry*,2015,26(12): 1632-1640.

[35] HEIMFARTH L,DA SILVA NASCIMENTO L,DA SILVA M J A,et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effect of pectolarigenin, a flavonoid from Amazonian *Aegiphila integrifolia* (Jacq.), against lipopolysaccharide-induced inflammation in astrocytes via NF κ B and MAPK pathways[J]. *Food and chemical toxicology*,2021,157: 112538.

[36] 赵维维,雷涛. 柳穿鱼黄素研究进展[J]. *中药材*,2023(3):796-799.

[37] BAO Y,SUN Y W,JI J,et al. Genkwanin ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats through inhibiting JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways[J]. *Phytomedicine*,2019,63: 153036.

[38] 樊江波,黄琳红. 益母草活性成分芫花素对小鼠凝血及抗炎作用的研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2019,40(1):158-161.

[39] 陈玉芬. 栲瘿酸的抗炎作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学,2017.

收稿日期:2023-04-17;修回日期:2023-05-08

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbj2021-364);贵州省卫生健康委员会科学技术基金(gzwbj2021-440);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2022]一般189);2021年度安顺市科技局社会发展项目(安市科社[2021]41号)。

作者简介:魏美琪(1998-),女(汉族),在读研究生,主要研究方向:天然药物化学。

基于网络药理学和分子对接技术探讨金钗石斛生物碱抗后发性白内障的作用机制*

时应兰, 李 军, 成婷婷, 张婷倩, 黄朝霞[▲]

(贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025)

摘 要: **目的:**探讨金钗石斛生物碱抗后发性白内障的作用机制。**方法:**通过查阅国内外文献,收集金钗石斛生物碱类活性成分及其结构,利用网络药理学预测金钗石斛生物碱抗后发性白内障的潜在靶点,建立金钗石斛生物碱抗后发性白内障的蛋白互作关系网络(PPI),并对潜在靶点进行GO分析和KEGG通路富集分析,探索金钗石斛防治后发性白内障可能的生物进程及通路。通过分子对接验证金钗石斛生物碱与核心靶点的结合活性。**结果:**网络药理学分析表明,获得金钗石斛生物碱类活性成分27个,金钗石斛生物碱抗后发性白内障的核心靶点为STAT3、PIK3R1、AKT1等,GO富集分析结果表明,金钗石斛生物碱主要通过影响细胞凋亡、细胞迁移和激酶活性的双向调节等生物进程,发挥酶结合和蛋白质结合等分子结合,进而发挥抗后发性白内障的作用。金钗石斛抗后发性白内障可能与血管生成(HIF-1信号通路)、炎症反应(PI3K-Akt信号通路)等信号通路有关。分子对接结果显示金钗石斛生物碱与核心靶点均有较好的结合活性。**结论:**金钗石斛中石斛碱(dendrobine)、N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-feruloyl tyramine)可能是通过STAT3、PIK3R1、AKT1等多靶点、多信号通路、多途径发挥对后发性白内障的防治作用,为后期的实验验证及金钗石斛药材的开发提供理论指导。

关键词: 金钗石斛生物碱,后发性白内障,网络药理学,分子对接,PI3K-Akt信号通路

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1003-6563(2024)02-0034-07

Action mechanism of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification based on network pharmacology and molecular docking*

SHI Yinglan, LI Jun, CHENG Tingting, ZHANG Tingqian, HUANG Zhaoxia[▲]

(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: This paper investigates the action mechanism of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification. The active components of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids and their structures are collected by reviewing domestic and foreign literature. Network pharmacology is used to predict the potential targets of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification, the protein interaction network (PPI) is established, and GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis are conducted to explore the possible biological processes and pathways of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification. The binding activity of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids to the core targets is verified by molecular docking. 27 active ingredients of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids are obtained, and the core targets of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification are STAT3, PIK3R1, AKT1, etc. The GO enrichment analysis results indicate that *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids mainly exert enzyme binding and protein binding through affecting biological processes such as apoptosis, cell migration and bidirectional regulation of kinase activity, etc. The effect of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids posterior capsular opacification may be related to signaling pathways such as angiogenesis (HIF-1 signaling pathway) and inflammatory response (PI3K-Akt signaling pathway). The molecular docking results show that *Den-*

drobium nobile Lindl. alkaloids have good binding activity to all core targets. In conclusion, dendrobine and N-trans-feruloyl tyramine in *Dendrobium nobile* Lindl. may exert their effect posterior capsular opacification through STAT3, PIK3R1, AKT1 and other targets and signaling pathways. This study has provided theoretical guidance for future validation and development of *Dendrobium nobile* medicines.

Keywords: *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids, posterior capsular opacification, network pharmacology, molecular docking, PI3K-Akt signaling pathway

后发性白内障为白内障患者术后最常见的并发症,可导致患者术后视力及视觉质量再次下降,成人发生率为 30%~50%,儿童几乎达 100%,严重影响患者生命质量^[1]。西医常用防治后发性白内障的有埃洛替尼、曲安奈德、整合素等药物,但长期用药会导致药物副作用较多,依赖性较强。因此,寻找有效的预防和治疗后发性白内障的药物和方法成为国内外白内障研究的重难点。

金钗石斛是我国传统名贵中药之一,其享有“中华九大仙草”“千金草”的美誉,为历版《中国药典》所收载。该药具有明目、抗氧化等功效,历来广为人们所推崇,眼科石斛夜光丸、石斛明目丸等经典方剂流传至今仍被延用^[2]。金钗石斛化学成分复杂,现今已检测出生物碱类^[3]、萜类、倍半萜类等^[4]主要活性成分。现代研究表明金钗石斛生物碱具有抗白内障^[5]、抗炎、抗氧化^[6]等药理作用。据文献报道,金钗石斛生物碱通过升高晶状体水溶性蛋白含量,改变晶状体蛋白质的异常表达,从而减轻白内障大鼠模型晶状体混浊度^[7-9]。也有研究表明金钗石斛提取物通过抗氧化损伤调控晶状体上皮细胞的增殖和凋亡,进一步改善白内障^[6]。综上所述,金钗石斛生物碱对白内障具有一定的防治作用,但防治后发性白内障的分子机制仍然模糊,其抗后发性白内障的具体有效成分至今仍未见报道。

因此,本研究通过网络药理学预测金钗石斛生物碱抗后发性白内障的潜在靶点,探索金钗石斛防治后发性白内障可能的生物进程及通路。通过分子对接验证金钗石斛生物碱与核心靶点的结合活性。为后期临床合理用药、新药研发提供理论基础。

1 数据库及软件

Pubmed 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、中国知网 (<https://www.disgenet.org/>)、SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>)、Swiss Target Prediction 数据库 ([\[diction.ch/\]\(http://diction.ch/\)\)、Uniprot 数据库 \(<https://www.uniprot.org/>\)、Pubchem 数据库 \(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>\)、OMIM 数据库 \(<https://www.omim.org/>\)、genecards 数据库 \(<https://www.genecards.org/>\)、disgenet 数据库 \(<https://www.disgenet.org/>\)、TTD 数据库 \(<http://db.idrblab.net/ttd/>\)、String 数据库 \(<http://string-db.org/>\)、DAVID 数据库 \(<http://david.ncifcrf.gov/>\)、PBD 数据库 \(<https://www.rcsb.org/>\)、ChemDraw20.0 软件、Venny 2.1.0 软件、Chem3D 18.0 软件、AutoDock Vina 软件、Cytoscape 3.9.1 软件、PyMOL 软件。](http://swisstargetpre-</p></div><div data-bbox=)

2 方法

2.1 金钗石斛化学成分的收集

通过查阅国内外文献数据库检索从金钗石斛中分离得到的生物碱类活性成分,采用 ChemDraw20.0 逐一绘制出每个化合物的化学结构,导出 SDF 格式文件^[10]。

2.2 药物活性成分靶点的筛选

依次将各活性成分的 SDF 格式输入 SwissADME 数据库中预测其吸收、代谢等相关指标,遴选出胃肠道吸收 (GI absorption) 值为“High”,表明该成分口服生物利用度较好。Druglikeness 栏中五种类药性原则 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 满足两项或两项以上为“YES”的化合物。将筛选潜在活性成分的 SMILES 号输入 Swiss Target Prediction 数据库中进行靶点预测,物种为“Homo sapiens”,Probability ≥ 0.05 的靶点蛋白作为活性成分作用靶点,其中 Probability 代表采用模型方法的预测准确率。将药物靶点进行数据处理后,利用 Uniprot 数据库筛选人源的潜在靶点^[11]。

2.3 后发性白内障的疾病靶点预测

在 OMIM、genecards、disgenet 及 TTD 数据库中

以“posterior cataract”作为关键词进行检索,对疾病靶点数据库中搜寻相关疾病靶点进行数据处理,利用 Uniprot 数据库筛选人源的潜在靶点^[12]。

2.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

采用 Venny 2.1.0 在线绘制“药物-疾病”靶点韦恩图,获取药物与疾病的共同靶点。将共同靶点导入 String 数据库平台构建蛋白相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI),设置种类为“Homo sapiens”“highest confidence>0.9”,隐去游离节点,剩余的参数保持不变,获得金钗石斛生物碱与后发性白内障的蛋白相互作用网络。将数据导入 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化分析,利用插件“Analysis network”功能进行拓扑分析,计算度值(degree)并对关键靶点进行排序^[13]。

2.5 GO 生物学过程富集分析

通过 DAVID 数据库对金钗石斛治疗后发性白内障的潜在靶点进行 GO 富集分析,设置种类为“Homo sapiens”,选取 $P<0.01$ 的条目来评估生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)3 个模块的富集数据信息,分别选取 3 个模块富集结果的前 10 条数据信息导入微生信数据平台(<https://www.bioinformatics.com.cn>)进行可视化分析^[14]。

2.6 KEGG 代谢通路富集分析

将“药物-疾病”的共同靶点导入 DAVID 数据库,对金钗石斛治疗后发性白内障的潜在靶点进行 KEGG 富集分析,设置种类为“Homo sapiens”,选取 $P<0.01$ 的条目,按照校正后的 P 值排序,选取前 20 条数据信息进行可视化分析。

2.7 “药物成分-靶点-KEGG 信号通路”网络图的构建

对 KEGG 前 20 条通路所对应的潜在靶点进行数据处理,将数据导入到 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化分析,利用插件“Analysis network”功能进行拓扑分析,计算度值(degree),并对关键靶点进行排序。

2.8 分子对接分析

通过 PDB 数据库获取关键靶点的 pdb 格式作

为分子对接的受体蛋白, PubChem 数据库获取金钗石斛生物碱的 3D 结构作为配体。采用 Chem3D 和 DS4.5 软件对活性成分及受体蛋白进行处理后,将受体蛋白与化合物的 3D 结构导入 AutoDock4.5.6 和 AutoDock vina 软件中进行分子对接。

3 实验结果与分析

3.1 金钗石斛总生物碱的收集结果

通过检索国内外文献数据库,包括 Pubmed (<http://pubmed.com>、cutestat.com)、中国知网等数据库,通过 Uniprot 数据库规范化处理后获得金钗石斛生物碱类活性成分 27 个(表 1),其中 27 个活性成分均符合药物活性成分靶点的筛选条件。

表 1 金钗石斛中生物碱类化合物

编号	化学名称	分子式	CAS 号	文献
C1	红星碱 B(mubirone B)	$C_{15}H_{23}NO_2$	6846-34-0	15
C2	石斛碱(dendrobine)	$C_{16}H_{25}NO_2$	2115-91-5	15
C3	石斛胺碱(dendramine)	$C_{16}H_{25}NO_3$	7668-75-9	15
C4	(-)-(1R, 2S, 3R, 4S, 5R, 6S, 9S, 11R)-11-羧甲基石斛碱(-)-(1R, 2S, 3R, 4S, 5R, 6S, 9S, 11R)-11-carboxymethyldendrobine	$C_{18}H_{27}NO_4$	-	15
C5	石斛酯碱(dendrione)	$C_{19}H_{29}NO_4$	2651-57-2	16
C6	金钗酯碱(dendronobiline A)	$C_{19}H_{29}NO_3$	-	17
C7	9-羟基-10-氧化石斛碱(9-hydroxy-10-oxodendrobine)	$C_{16}H_{23}NO_4$	-	18
C8	石斛星碱(dendroxine)	$C_{17}H_{25}NO_3$	7668-77-1	19
C9	4-羟基-石斛星碱(4-hydroxy-dendroxine)	$C_{17}H_{25}NO_4$	38762-85-5	20
C10	6-羟基-石斛星碱(6-hydroxy-dendroxine)	$C_{17}H_{25}NO_4$	-	21
C11	N-异戊基-6-羟基石斛碱(N-isopentenyl-6-hydroxydendroxinium)	$C_{22}H_{34}NO_4$	-	15
C12	N-异戊烯基石斛碱(N-isopentenyl-dendroxinium)	$C_{22}H_{34}NO_3$	-	15
C13	N-甲基石斛碱(N-methyldendrobini-um)	$C_{17}H_{28}NO_2$	-	22
C14	N-异戊基-6-羟基石斛碱(N-isopentenyl-dendrobini-um)	$C_{21}H_{34}NO_2$	-	15
C15	石斛碱氮氧化物(dendrobine-N-oxide)	$C_{16}H_{25}NO_3$	40072-57-9	23
C16	石斛酮碱(nobilonine)	$C_{17}H_{27}NO_3$	-	15
C17	6-羟基石斛酮碱(6-hydroxynobiline)	$C_{17}H_{27}NO_4$	32562-94-0	15

续表 1

编号	化学名称	分子式	CAS 号	文献
C18	松毛萜 A(dendroterpene A)	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	-	24
C19	松毛萜 B(dendroterpene B)	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	-	24
C20	N-反式桂皮酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-cinnamoyl tyramine)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	20384-14-9	19
C21	N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-feruloyl tyramine)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	65656-26-6	19
C22	N-反式香豆酰酐胺(N-trans-p-coumaroyl tyramine)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	20375-37-5	19
C23	N-顺式香豆酰酐胺(N-cis-p-coumaroyl tyramine)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	-	19
C24	N-顺式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-cis-feruloyl tyramine)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	80510-09-4	19
C25	腺苷(adenosine)	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	-	15
C26	6-羟基石斛星碱(6-hydroxydendroisine)	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	-	15
C27	8-羟基石斛星碱(8-hydroxydendroisine)	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	-	15

3.2 活性成分-药物的交集靶点

根据数据库收集整理获得药物靶点及疾病靶点的数目分别为 615 个和 1759 个,利用 Venny 2.1.0 在线获取中药与疾病靶点交集基因数目 200 个,绘制 venny 图获取药物与疾病共同靶点,如图 1 所示。

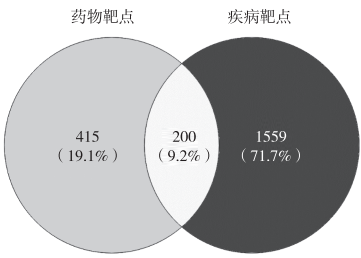


图 1 金钗石斛活性成分与后发性白内障的交集靶点图

3.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将药物-疾病的共有靶点导入 STRING 构建蛋白质相互作用网络图,结果表明,蛋白质网络中共有节点数 200 个,边数 574 条,平均节点度值为 5.74。将 STRING 数据库中的 TSV 格式导入到 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化,利用插件“Analysis network”功能进行拓扑分析,其中圆圈的大小代表

degree 值,degree 值越大代表靶点基因越重要,线条的粗细代表 combine score 值,combine score 值越大说明靶点之间关联性越强^[11]。借助 Cytoscape3.9.1 软件进行拓扑分析,使用度值(degree)、接近中心(closeness centrality)、介数中心(between centrality)三个值综合分析,筛选出后发性白内障的核心靶点(图 2)。网络拓扑学分析结果显示,网络中节点度值大于中位数(6.0)的核心靶点有 31 个,其中 STAT3、PIK3R1、HSP90AA1、AKT1、EP300、PIK3CA 为潜在核心靶点。由结果可知,金钗石斛生物碱抗后发性白内障的核心靶点在网络中具有较强的相互作用,核心靶点的具体拓扑参数如表 2 所示。

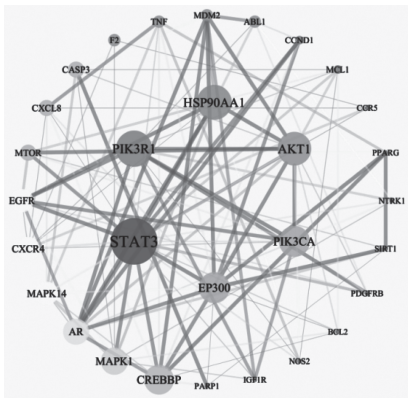


图 2 共同靶点基因的 PPI 可视化网络图

表 2 核心靶点基因的拓扑学分析结果

核心靶点	基因名称	度值	介数中心	接近中心
STAT3	信号转导和转录激活因子 3	29	0.234247	0.509317
PIK3R1	磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 1	21	0.06409	0.443243
HSP90AA1	热休克蛋白 90α 编码基因	20	0.142037	0.453039
AKT1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1	19	0.102271	0.460674
EP300	巴豆酰基转移酶	17	0.116813	0.455556
PIK3CA	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α	17	0.04221	0.431579

3.4 GO 富集分析

通过 DAVID 数据平台进行 GO 功能富集分析,获得 BP296 个条目,CC109 个条目,MF182 个条目,各选取前 10 个条目进行可视化分析处理(图 3),其中生物过程(BP)涉及细胞凋亡过程的双向调节、细胞对缺氧的反应、炎症反应、对缺氧的反应以及细胞迁移和激酶活性的正向调节等。细胞组分(CC)涉及与细胞质的核周区域、细胞外基质、细胞表面、细胞质、质膜、细胞核、线粒体、胞浆等。分子功能

(MF)涉及与蛋白质结合、ATP 结合、酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、血红素结合、转录因子结合、肽酶活性、蛋白质丝氨酸及苏氨酸激酶活性等。由此可见,金钗石斛生物碱可以通过多个生物过程防治后发性白内障。

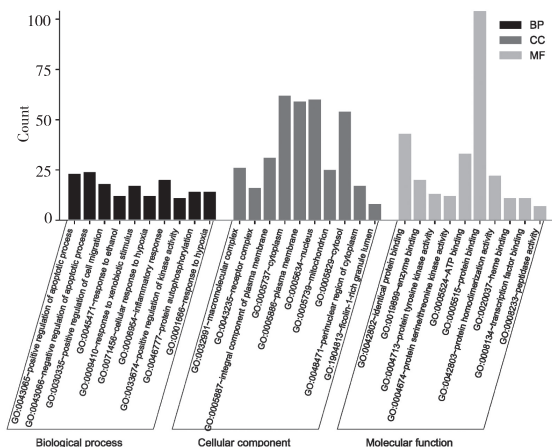


图 3 GO 生物学功能富集结果图

3.5 KEGG 代谢通路富集分析

选出 P 值排名前 20 个显著的信号通路进行可视化处理(图 4),KEGG 信号通路主要涉及血管生成(如 HIF-1 信号通路)、信号转导(如 AGE-RAGE 信号通路、Rap1 信号通路)、细胞凋亡(如细胞凋亡信号通路)、炎症反应(如 PI3K-Akt 信号通路)等。获取信号通路所对应的核心靶点及药物成分,制作“药物成分-靶点-KEGG 信号通路”网络图(图 5),其中 pathways in cancer 信号通路、PI3K-Akt 信号通路有显著性、富集数目较高,而且 PI3K-Akt 信号通路与后发性白内障的发病机制有关^[25]。

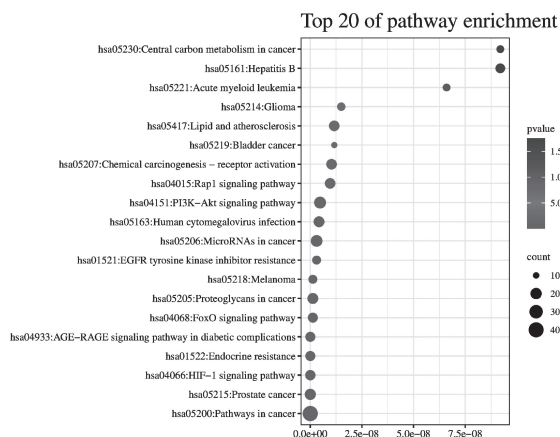
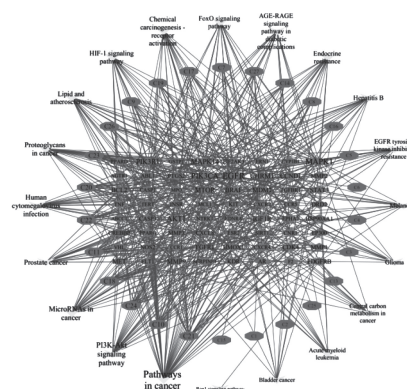


图 4 前 20 个 KEGG 通路富集气泡图($P < 0.05$)



注:中心为核心靶点,中圆圈层为药物活性成分,外圆圈层为信号通路。

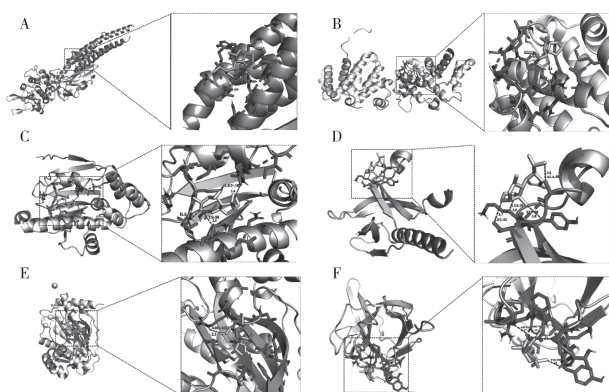
图 5 药物成分-共同靶点-KEGG 信号通路的网络图

3.6 分子对接分析

采用 AutoDock4.5.6 和 AutoDock Vina 软件对金钗石斛中石斛碱、N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺和 STAT3、PIK3R1 等 6 个潜在核心靶点进行分子对接,验证金钗石斛生物碱预测靶点的准确性,以结合能(Binding energy)作为筛选条件,结合能越小说明对接越准确。从多构象的对接结果筛选出结合能最低的对接构象(表 3),运用 PyMOL 软件进行可视化分析,结果表明,石斛碱(dendrobine)与 STAT3、AKT1、PIK3CA 核心靶点存在氢键作用(图 6),N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-feruloyl tyramine)与 6 个核心靶点均有氢键作用(图 7),说明金钗石斛生物碱与核心靶点均有较好的结合活性,为进一步整合探析金钗石斛的药效物质提供理论参考。

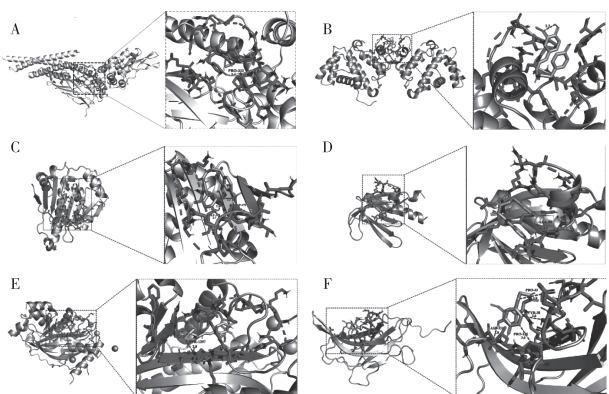
表 3 金钗石斛作用的 6 个靶点与 2 个成分的分子对接结果

靶点蛋白	靶点蛋白 ID	化合物	结合能(kCal/mol)
STAT3	6NJS	C2	-7.3
		C21	-6.7
PIK3R1	1PBW	C2	-7.5
		C21	-8.0
HSP90AA1	8B7I	C2	-6.9
		C21	-7.3
AKT1	1H10	C2	-6.7
		C21	-6.9
EP300	3BIY	C2	-6.6
		C21	-9.0
PIK3CA	2ENQ	C2	-7.5
		C21	-7.4



注: A为STAT3与dendrobine; B为PIK3R1与dendrobine; C为HSP90AA1与dendrobine; D为AKT1与dendrobine; E为EP300与dendrobine; F为PIK3CA与dendrobine。

图6 核心靶点与石斛碱(dendrobine)分子对接模式图



注: A为STAT3与N-trans-feruloyl tyramine; B为PIK3R1与N-trans-feruloyl tyramine; C为HSP90AA1与N-trans-feruloyl tyramine; D为AKT1与N-trans-feruloyl tyramine; E为EP300与N-trans-feruloyl tyramine; F为PIK3CA与N-trans-feruloyl tyramine。

图7 核心靶点与N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-feruloyl tyramine)的分子对接模式图

4 结论与讨论

本文通过网络药理学分析出金钗石斛中N-反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-trans-feruloyl tyramine)、6-羟基-石斛星碱(6-hydroxy-dendroxine)、N-顺式阿魏酸酐对羟基苯乙胺(N-cis-feruloyl tyramine)、松毛萜A(dendroterpene A)、石斛碱(dendrobine)等生物碱成分是防治后发性白内障的主要潜在活性成分,STAT3、PIK3R1、HSP90AA1、AKT、PIK3CA是金钗石斛生物碱与后发性白内障的重要靶点。据文献报道,转化生长因子- β 2聚集作为配体与酪氨酸激酶受体结合,促使Smad2/3蛋白磷酸

化,调控下游PI3K蛋白。PI3K在蛋白酶的催化下将AKT蛋白激活,被激活后的AKT蛋白从质膜中分离出来,磷酸化下游的mTOR信号分子,从而影响蛋白的合成、细胞的生长及分化,促使晶状体上皮细胞周期转化^[26-27]。同时,也有研究表明,PI3K是治疗炎症及免疫性疾病的重要靶标,AKT可调节晶状体上皮细胞存活、生长、增殖及凋亡^[28]。

GO富集分析涉及细胞凋亡过程的双向调节、炎症反应以及细胞迁移和激酶活性的正向调节、酶结合、转录因子结合等生物过程。有研究表明,细胞因子可通过内分泌或内分泌相关途径在晶状体上皮细胞增生、细胞移行、细胞外基质合成和细胞表型转化等方面发挥重要作用^[29]。KEGG代谢通路富集分析主要涉及血管生成细胞凋亡(如细胞凋亡信号通路)、炎症反应(如PI3K-Akt信号通路)等信号通路。邵陈沙^[25]发现抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路活化可以控制异常蛋白的过表达,从而减弱晶状体上皮细胞的增殖及迁移,促进晶状体上皮细胞的凋亡。这些研究表明,金钗石斛生物碱主要通过PI3K-Akt信号通路等信号通路调控晶状体上皮细胞的异常生长、分化、增殖及改善晶状体的浑浊度,进而发挥抗后发性白内障的作用。

综上所述,金钗石斛生物碱可能是通过STAT3、PIK3R1、AKT1、PIK3CA等关键靶点作用于PI3K-Akt信号通路,进而抑制晶状体上皮细胞的异常增长、分化,发挥防治后发性白内障的作用。但网络药理学预测具有一定的局限性,需要进一步通过体内实验验证,为后期深入研究金钗石斛药效物质基础及开发提供新思路和新方向。

参考文献[REFERENCES]

- [1] 胡亚茹,陈悦,王剑锋. 后发性白内障药物和基因治疗的研究现状[J]. 牡丹江医学院学报,2022,43(6):152-155.
- [2] 安凤娟,何宇新. 金钗石斛多糖的研究进展[J]. 安徽农业科学,2014,42(13):3857-3862.
- [3] 李璠,王春兰,郭顺星. 高效液相色谱法测定金钗石斛中石斛碱含量[J]. 中国药理学杂志,2009,44(4):252-254.
- [4] 令狐楚,谷荣辉,秦礼康. 金钗石斛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2021,52(24):7693-7708.
- [5] 白金丽,温淑湘. 金钗石斛提取物抗白内障的体外实验研究[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(9):57-59.
- [6] 马伟凤,徐勤. 金钗石斛提取物对晶状体上皮细胞氧化损伤防护作用[J]. 国际眼科杂志,2010,10(4):650-652.
- [7] 龙艳,魏小勇,詹宇坚,等. 金钗石斛提取物抗白内障

的体外实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2008(4): 345-349.

[8] 魏小勇, 龙艳. 金钗石斛生物碱对糖性白内障大鼠诱导型一氧化氮合酶基因的调控[J]. 解剖学研究, 2008(3): 177-180.

[9] 何芋岐, 鲁艳柳, 李利生, 等. 基于 UPLC-ESI-Orbitrap-MS 技术对金钗石斛生物碱的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 30-35.

[10] 段灿灿, 王清纯, 赵泽粉, 等. 基于网络药理学分析金钗石斛治疗神经系统疾病的药效物质基础及作用机制[J]. 食品工业科技, 2021, 42(13): 1-10.

[11] 万浩婷, 刘晴, 刘璐瑶, 等. 网络药理学结合转录组学方法探讨防己黄芪汤治疗肾病综合征作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(4): 346-358.

[12] 李梦婷, 施琳, 侯晨, 等. 基于网络药理学和分子对接的催乳丸调治缺乳作用机制[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2023, 2(6): 1-11.

[13] 陈卓, 方兴刚, 郭兴荣, 等. 基于网络药理学及实验研究探讨紫檀芪调控凋亡及 GSDME 介导的细胞焦亡途径抗脑胶质瘤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3589-3601.

[14] 王同丽, 丁纯洁, 孙银玲, 等. 基于网络药理学结合大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞探讨地黄抗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 295-301.

[15] WANG Y H, AVULA B, ABE N, et al. Tandem mass spectrometry for structural identification of sesquiterpene alkaloids from the stems of *Dendrobium nobile* using LCQToF[J]. Planta med, 2016, 82(7): 662-670.

[16] MENG C W, HE Y L, PENG C, et al. PicROTOXANE sesquiterpenoids from the stems of *Dendrobium nobile* and their absolute configurations and angiogenesis effect[J]. Fitoterapia, 2017, 121: 206-211.

[17] LIU Q F, ZHAO W M. A new dendrobine-type alkaloid from *Dendrobium nobile* [J]. Chinese chem lett, 2003, 14(3): 278-279.

[18] WANG H, ZHAO T, CHE C T. Dendrobine and 3-Hydroxy-2-oxodendrobine from *Dendrobium nobile* [J]. J nat prod, 1985, 48(5): 796-801.

[19] 汪代芳, 俞桂新, 赵宁毅, 等. 金钗石斛茎的化学成分研究[J]. 中草药, 2012, 43(8): 1492-1495.

[20] XU J, HAN Q, LI S, et al. Chemistry, bioactivity and

quality control of *Dendrobium*, a commonly used tonic herb in traditional Chinese medicine [J]. Phytochemistry rev, 2013, 12(2): 341-367.

[21] OKAMOTO T, NATSUME M, ONAKA T, et al. Further studies on the alkaloidal constituents of *Dendrobium nobile* (Orchidaceae): structure determination of 4-hydroxydendroxine and nobilomethylene [J]. Chem pharm bull, 1972, 20(2): 418-421.

[22] INUBUSHI Y, SASAKI Y, TSUDA Y, et al. Structure of dendrobine [J]. Tetrahedron, 1964, 20(9): 2007-2023.

[23] HEDMAN K, LEANDER K, LÜNING B. Studies on orchidaceae alkaloids. XXV. N-isopentenyl derivatives of dendroxine and 6-hydroxydendroxine from *Dendrobium friedrichianum* Lindl. and *Dendrobium hildebrandii* Rolfe [J]. Acta chemica Scandinavica, 1971, 25(3): 1142-1144.

[24] 张文利, 黄定. 经皮冠状动脉介入雷帕霉素药物洗脱支架内血栓反复形成临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1115-1116.

[25] 邵陈沙. PI3K-AKT 信号通路在 PDGF 促进人晶状体上皮细胞增殖中的作用[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.

[26] 林婷婷, 王思敏, 刘加勇, 等. 雷帕霉素对转化生长因子- $\beta 2$ 诱导的人晶状体上皮细胞上皮-间叶样转化的抑制作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 31(4): 347-351.

[27] MENG Q, GUO H, XIAO L, et al. mTOR regulates TGF- $\beta 2$ -induced epithelial-mesenchymal transition cultured human lens epithelial cells [J]. Graefes arch clin exp ophthalmol, 2013, 251(10): 2363-2370.

[28] 蒲雅迪. miRNA-124 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控晶状体上皮细胞增殖、迁移及凋亡的机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2021.

[29] 刘苹, 康刚劲. 细胞因子在后发性白内障发病机制中的研究进展[J]. 眼科新进展, 2013, 33(3): 297-300.

收稿日期: 2023-07-10; 修回日期: 2023-08-08

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2021]一般 427); 贵中医博士启动基金[2020]58 号。

作者简介: 时应兰(1998-), 女, 贵州中医药大学在读硕士, 研究方向为中药及民族药质量控制及新药研究。

▲通讯作者: 黄朝霞(1988-), 女, 博士, 贵州中医药大学讲师、硕士研究生导师, 研究方向为慢性病及其机制研究。

基于网络药理学探讨补体抗癆散治疗肺结核的作用机制*

汪鸣霄^{1,2,3}, 李若尘^{1,3}, 周 洵^{1,2,3}▲

(¹ 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; ² 朱祝生全国名老中医药专家传承工作室, 贵州 贵阳 550025; ³ 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003)

摘要: **目的:** 基于网络药理学探讨补体抗癆散对肺结核的作用机制。**方法:** 通过中药系统药理数据库和分析平台 (TCM-SP) 收集补体抗癆散的主要化学成分, 根据药物分布、吸收、代谢、排泄 (ADME) 筛选出口服利用度筛选药物活性成分, 并获取对应靶点; 通过 Drugbank、Genecards、OMIM 数据库获得肺结核 (pulmonary tuberculosis PTB) 的重要靶点并去除重复值, 利用 String 数据库进行蛋白质相互作用分析, 构建 PPI 网络; 使用 Cytoscape3.7.1 构建“补体抗癆散-肺结核靶点-通路”网络。并利用 Cytoscape3.7.1 软件筛选出排名靠前的核心靶点; 使用微生物数据库对 PPI 中的靶点进行基因本体 (GO) 功能及京都基因组和基因组 (KEGG) 信号通路富集分析。**结果:** 筛选出补体抗癆散 232 个药物靶点, 肺结核 1452 个非重复疾病靶点, 两者取交集, 共获得 110 个共同交集靶点。Cytoscape3.7.1 筛选出排名前五的核心靶点: 槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素、常春藤皂苷元, PPI 分析得到的 RELA、TP53、TNF、AKT1、IL-6 为核心的基因靶点。**结论:** 补体抗癆散通过多靶点、多途径发挥其治疗肺结核的作用。

关键词: 补体抗癆散, 网络药理学, 肺结核

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0041-05

Action mechanism of tonic anti-TB granules in the treatment of pulmonary tuberculosis based on network pharmacology*

WANG Mingxiao^{1,2,3}, LI Ruochen^{1,3}, ZHOU Xun^{1,2,3}▲

(¹ Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; ² ZHU Zhusheng National Famous Old Chinese Medicine Expert Inheritance Studio, Guiyang 550025, China; ³ The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China)

Abstract: This paper explores the action mechanism of tonic anti-TB granules in the treatment of pulmonary tuberculosis based on network pharmacology. The main chemical components of tonic anti-TB granules are collected in TCMSP database, the active ingredients are screened out based on drug distribution, absorption, metabolism and excretion (ADME), and the corresponding targets are obtained. The important targets of pulmonary tuberculosis (PTB) are obtained in Drugbank, Genecards and OMIM databases, and the duplicate values are removed. Protein interaction analysis is performed using String database, and the PPI network is constructed. The drug-disease targets-pathway network is constructed by using Cytoscape 3.7.1, and the top-ranked core targets are screened out. GO function and KEGG signaling pathway enrichment analysis are performed on the targets in the PPI network by using Microbiology database. 232 drug targets and 1452 non-duplicated disease targets are screened out, and 110 intersected targets are obtained. The top five core targets are quercetin, kaempferol, luteolin, isorhamnetin, and hederagenin. PPI analysis show that RELA, TP53, TNF, AKT1 and IL-6 are the core gene targets. In conclusion, tonic anti-TB granules exert the therapeutic effect on pulmonary tuberculosis through multi-targets and multi-pathways.

Keywords: tonic anti-TB granules, network pharmacology, tuberculosis

世界卫生组织(world health organization,WHO)的一项报告显示:全世界每年因结核病去世的人数多达百万人^[1]。既往研究表明^[2-3],中药可以改善肺结核患者的临床症状,减轻炎症反应,提高机体免疫力,具备很大治疗潜力。

肺结核属中医学“肺癆”病症的范畴,是因癆虫侵袭肺脏,肺阴亏耗,肺络损伤所致的慢性肺系疾病。贵州省全国名老中医朱祝生教授对于肺脾气虚型肺癆有着丰富的诊疗经验,其自拟经方补体抗癆散选用生黄芪、太子参、白术、茯苓、仙鹤草、白及、菴草花,以黄芪为君药;太子参为辅药,补益肺气;白术、茯苓调理脾胃;仙鹤草、白及收敛止血;菴草花可滋阴清热;全方共奏补益肺脾,摄血止血。朱教授认为肺癆患者以本虚为主,亦可见标实,“补虚培元,抗癆杀虫”为基本治则。朱教授强调增强正气,以提高患者免疫力,补虚以滋阴为主,兼顾补气,注重脏腑整体关系,除了补益肺脏,还要兼顾补益脾脏。除补虚之外,还要注意结合清热、祛痰、止血等法治标,减轻患者临床症状。本文运用网络药理学技术与名老中医经验方相结合探讨补体抗癆散治疗肺结核的作用机制。

1 材料及方法

1.1 补体抗癆散靶点获取

主要通过TCMSP(<https://tcmsp-e.com/>)数据库平台收集补体抗癆散相关药物靶点。设置口服利用度OB值≥30%、药物相似性DL值≥0.18作为药物主要有效成分筛选条件。部分TCMSP数据库检索不到的药物通过查找文献补充。将所获得的靶点去重后利用Uniprot数据库,对所有靶点进行标准化处理。

1.2 肺结核疾病靶点获取

将“pulmonary tuberculosis”分别输入GeneCards、DrugBank、OMIM等疾病数据库进行检索,将获得的肺结核疾病靶点去除重复。

1.3 绘制药物-成分-靶点网络关系图

将药物与疾病交集基因导入STRING网络平台中,构建PPI蛋白图。再导入Cytoscape软件进行药物-成分-靶点网络关系图的绘制,通过Degree值筛

选出排名前5的关键化合物。

1.4 GO分析和KEGG通路分析

利用微生信数据库进行KEGG代谢通路富集分析、GO富集分析,输出结果并绘制相应柱状图。

2 结果

2.1 化合物结果

补体抗癆散符合条件且靶点数不为0的主要化合物共有41种(表1),菴草花无符合条件的成分,通过检索相关文献获知(E)-β-金合欢烯和β-石竹烯是菴草花的主要成分^[4],再通过检索TCMSP获得相关靶点。

表1 符合口服利用度(OB)和类药性(DL)条件的药物成分

MOL ID	成分名称	口服利用度 /%	类药性	成分归属
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	仙鹤草
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	仙鹤草、黄芪
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	仙鹤草
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	仙鹤草、太子参
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	仙鹤草、黄芪
MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.8	茯苓
MOL000279	Cervisterol	37.96	0.77	茯苓
MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	Ergosterol peroxide	40.36	0.81	茯苓
MOL000296	hedieragenin	36.91	0.75	茯苓、黄芪
MOL000022	14-acetyl-12-seneciyl-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.3	白术
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	白术、黄芪
MOL000049	3β-acetoxyatractylone	54.07	0.22	白术
MOL000072	8β-ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21	白术
MOL005755	1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydro phenanthrene-2,7-diol	54.18	0.55	白及
MOL005756	2,3,4,7-tetramethoxyphenanthrene	39.09	0.29	白及

续表 1

MOL ID	成分名称	口服利 用度 /%	类药性	成分归属
MOL005759	2,7-dihydroxy-4-methoxyphenanthrene-2,7-O-diglucoside	30.22	0.74	白及
MOL005761	3-(p-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	37.98	0.55	白及
MOL005766	3,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-3-O-glucoside	31.46	0.78	白及
MOL005768	4,7-dihydroxy-1-p-hydroxybenzyl-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	30.54	0.55	白及
MOL005770	bletiol A	54.43	0.55	白及
MOL005773	blespirol	43.74	0.86	白及
MOL000211	Mairin	55.38	0.78	黄芪
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	黄芪
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-di-O-methylisolin	53.74	0.48	黄芪
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.3	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42	黄芪
MOL000387	Bifendate	31.1	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	黄芪
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	黄芪
MOL000433	FA	68.96	0.71	黄芪
MOL000439	isomucronulatol-7,2-di-O-glucoside	49.28	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxypterocarpane	39.05	0.48	黄芪
MOL001689	acacetin	34.97	0.24	太子参
MOL001790	Linarin	39.84	0.71	太子参
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	太子参
MOL006756	Schottenol	37.42	0.75	太子参
MOL002464	1-Monolinolein	37.18	0.3	太子参

2.2 靶点获取结果

补体抗癆散筛选得到各药物的靶点:仙鹤草 180 个,葎草花 28 个,茯苓 27 个,白术 19 个,白及 28 个,黄芪 208 个,太子参 93 个,去重后获得 233 个成分相关靶点,三大疾病数据库分别获得的靶点数:Genecards1236 个,Drugbank31 个,OMIM 254 个,共

计 1521 个疾病靶点,去重后获得 1452 个疾病靶点。

2.3 PPI 结果

将先前获得的药物靶点及疾病靶点通过韦恩图取交集,共获得交集靶点 110 个,导入 String 数据库,将物种设置为人类(Homo sapiens),将置信度设置为 0.900,度值(Degree)大小将活性化合物排序,隐藏单个靶点,PPI 分析得到 RELA、TP53、TNF、AKT1、IL-6 为核心的基因靶点,绘制网络图(图 1)。

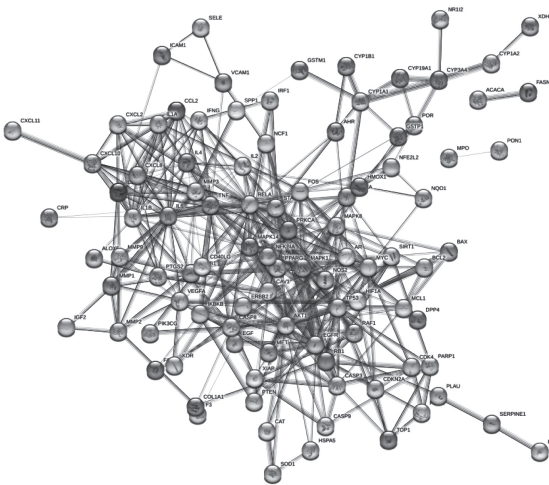


图 1 PPI 蛋白互作图

2.4 药物-成分-靶点网络图构建

将已获得的主要化合物与交集基因共同导入 Cytoscape 软件中,绘制出“药物-成分-靶点”调控网络图(图 2),并将药物成分按照 Degree 大小进行筛选后,获得网络中起主要作用的排名前 5 的化合物(表 2)。

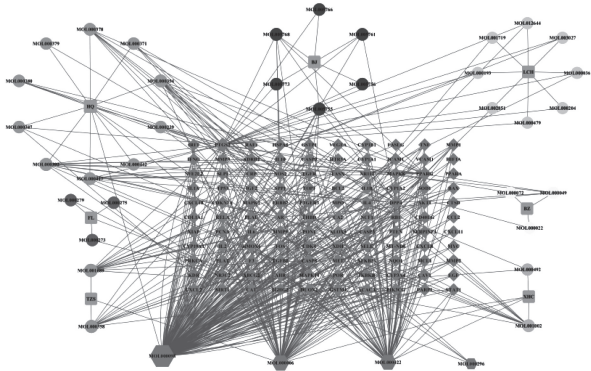


图 2 补体抗癆散-成分-靶点网络图

表 2 排名前 5 的核心药物成分

MOLID	Degree	核心药物成分	来 源
MOL000098	304	槲皮素	黄芪,仙鹤草
MOL000422	126	山奈酚	太子参,仙鹤草
MOL000006	116	木犀草素	太子参,仙鹤草
MOL000378	46	异鼠李素	黄芪
MOL000296	44	常春藤皂苷元	黄芪,茯苓

2.5 GO 生物学富集分析结果

将交集的基因导入微生信数据库,分别绘制出生物过程、细胞组成、分子功能前 10 位的富集分析结果。补体抗痨散治疗肺结核的生物过程有对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、对细菌来源分子的反应(response to molecule of bacterial origin)、细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、活性氧代谢过程(reactive oxygen species metabolic process)等 10 个生物过程(BP),膜区(membrane region)、膜区富含 ficolin-1 的颗粒管腔(ficolin-1-rich granule lumen)、血小板 α 颗粒腔(platelet alpha granule lumen)等 10 个细胞组成(CC),细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、细胞因子活性(cytokine activity)、信号受体激活剂活性(signaling receptor activator activity)等 10 个分子功能(MF),具体分析见图 3。

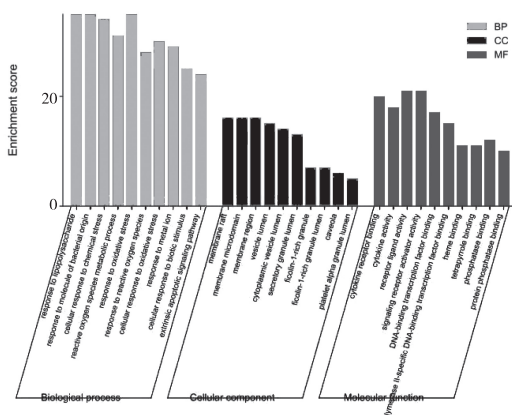


图 3 GO 分析生物过程、细胞组成、分子功能前 10 位的富集分析结果

2.6 KEGG 富集分析结果

共获得通路 165 条,主要涉及 IL-17 通路(IL-17 signaling pathway)、TNF 通路(TNF signaling pathway)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear

stress and atherosclerosis)、脂质与动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)等,具体分析见图 4,提示补体抗痨散可能通过上述通路起到对肺结核的干预作用。

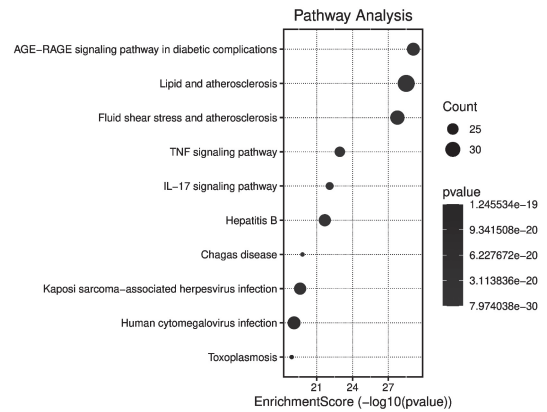


图 4 KEGG 分析结果

3 讨论

在肺结核感染免疫应答初期,IL-17 会诱导细胞产生一系列趋化因子,介导免疫细胞在炎症部位募集,进而使早期的免疫保护机制启动^[5]。感染肺结核患者肺功能损伤较严重时,血清中 IL-17 与感染程度的加重呈正相关^[6]。肺结核患者病情发生、进展过程中机体细胞免疫应答反应因结核分枝杆菌感染而激活,产生 TNF- α 并介导其他细胞因子的释放,参与了抑制结核分枝杆菌生长^[7]。赵剑秋等人研究发现^[8],结核分枝杆菌感染能导致组织和血清中积累 AGEs,AGEs 通过对巨噬细胞的影响、炎症反应及氧化应激等多种机制结核病进展中发挥了作用,因此抑制 AGEs 将有利于机体对结核分枝杆菌的杀伤及感染的控制。

本研究通过数据库检索发现,槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素、常春藤皂苷元可能是补体抗痨散治疗肺结核的关键化合物。有研究表明^[9],槲皮素可通过阻碍相关炎症信号通路激活,以减少炎症因子表达来减轻肺结核病造成的肺脏炎症反应。此外,槲皮素被证实可以显著增强免疫低下小鼠的免疫功能^[10]。张雅雯等人^[11]发现山奈酚能降低炎症因子的产生,从而有效抑制炎症反应。邹国涛等人^[12]发现,木犀草素可降低血清中的炎症因子,提高肺组织活力,使得肺损伤得到改善。闫姗等人^[13]

研究发现,异鼠李素对细胞中促炎性细胞因子和炎性细胞因子均有抑制作用,可能与其抑制了 NF- κ B 信号通路有关。刑颖等人^[14]研究发现,常春藤皂苷元不仅有一定抗菌作用,且具备镇痛抗炎的作用。故推断补体抗癆散主要是通过抗炎和提高机体免疫力来治疗肺结核。

经过网络药理学数据分析,得到以 RELA、TP53、TNF、AKT1、IL-6 为核心的基因靶点,以上基因对肺结核都有重要调控作用。耿云峰等人^[15]研究发现 RELA 能通过调控 NF- κ B 的转录活性参与炎症调控。付晓梅等人^[16]发现,TP53 基因异常可能与癌变有关,肺结核是肺癌的癌前病变的高危因素。武娟等人^[17]发现,血清 TNF- α 与肺结核炎症程度成正比,可以作为监测肺结核活动程度的重要指标。宋世雄等人^[18]发现,AKT1 可能参与 Rac1、AKT、NF- κ B 通路,与炎性因子的释放有关。鲁进等人^[19]发现,IL-6、STAT3 通路在肺结核患者及感染结核分枝杆菌的巨噬细胞中处于激活状态,巨噬细胞可能通过激活 IL-6、STAT3 通路在肺结核中发挥免疫调节作用。故推断补体抗癆散作用于肺结核基因主要与炎症和免疫有关。

本研究通过网络药理学技术初步发掘了补体抗癆散治疗肺结核的相关活性成分和靶点,并发现补体抗癆散可能是通过 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路发挥作用,推测主要是通过提升自身免疫力以及抗炎作用于肺结核患者。

参考文献【REFERENCES】

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2021 [R]. Geneva: WHO, 2021.
- [2] 李亚红,彭若轩,蒋丽,等. 中药治疗肺结核合并糖尿病的研究进展[C]//中国防癆协会. 中国防癆协会 2023 年第 34 届全国学术大会暨结核病防治新技术推广应用论坛论文集汇编. 2023:3.
- [3] 彭涛,如克亚木·阿不都沙拉木,哈力木拉提·艾木肉拉,等. 中药调节肺结核相关免疫的研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(3): 571-576.
- [4] 靳风云,赵留存,章誉,等. HS-SPEM-GC-MS 法分析黔产葎草花干品和鲜品挥发性成分[J]. 中国药房, 2014, 25(31): 2931-2934.
- [5] 李威,刘军,李慧明,等. 外周血 Treg/IL-17 比值变化与肺结核的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1519-1521.

- [6] 张荣芝,杨维荣. 肺结核伴其他肺部感染患者病原微生物分布特征及 IL-17、HMGB1、sCD14 对疾病病情的评估意义[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(4): 205-209.
- [7] 武娟,许丽娜,束颖. 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平动态监测在活动性肺结核患者疾病转归评估中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1588-1591.
- [8] 赵剑秋,付南燕,韩晓群. 晚期糖基化终末产物与结核病的关系研究进展[J]. 宜春学院学报, 2022, 44(12): 13-16.
- [9] 陈振宇,缪利娅,朱银超. 槲皮素对实验性肺结核病小鼠 TLR4、TRAF6、IL-1 β 表达影响的研究[J]. 新中医, 2019, 51(10): 8-13.
- [10] 田瑞雪,孙耀宗,姚有昊,等. 槲皮素对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(9): 13-16.
- [11] 张雅雯,邵东燕,师俊玲,等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.
- [12] 邹国涛,王英娟,曾毅文,等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路研究木犀草素对幼鼠急性肺损伤的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 661-666.
- [13] 闫姗,王晓坤,杨林燕,等. 异鼠李素的抗炎作用研究进展[J]. 甘肃科技, 2020, 36(13): 115-118.
- [14] 邢颖,南敏伦,王雪,等. 常春藤皂苷元的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 226-234.
- [15] 耿云峰,杜鸿斌,刘琳琳,等. NF- κ B 家族成员 RelA 的翻译后修饰及其生理病理作用的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(5): 431-438.
- [16] 付晓梅,韩安家,朱淑玲,等. p21WAF1 基因及 p53 蛋白在肺结核合并肺癌组织中的表达[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(S1): 64-65.
- [17] 武娟,许丽娜,束颖. 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平动态监测在活动性肺结核患者疾病转归评估中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1588-1591.
- [18] 宋世雄,潘灵辉. 调控 Rac1/AKT/NF- κ B 信号通路对呼吸机相关性肺损伤大鼠的影响[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(4): 454-458.
- [19] 鲁进,尹伶,黄汉平. IL-6/STAT3 通路在肺结核患者巨噬细胞免疫中的作用机制[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(3): 319-323.

收稿日期:2023-07-24;修回日期:2023-08-14

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]75号);朱祝生全国名老中医药专家传承工作室。

作者简介:汪鸣霄(1997-),男,汉族,硕士在读,主要从事中医药对呼吸系统的防治研究。

▲通讯作者:周 洵(1974-),女,汉族,博士学位,硕士生导师,主任医师,主要从事中医药对呼吸系统的防治研究。

葛根素调控铁死亡干预肝细胞癌的机制研究

安明宇¹, 杨霞¹, 程方玲², 杨凯平², 朱焱², 张楠楠¹, 李军^{1▲}

(¹ 贵州中医药大学 基础医学院, 贵州 贵阳 550025; ² 贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的:**探讨葛根素调控铁死亡干预肝细胞癌的作用机制。**方法:**通过网络药理学、生物信息学和分子对接等方法对葛根素-铁死亡-肝细胞癌共同作用靶点进行综合分析。**结果:**交集靶点为 *PTGS2*、*AKR1C3*、*JUN*、*PLIN2*、*ALB*;其中有 4 个关键靶点(*AKR1C3*、*ALB*、*PTGS2*、*JUN*)能与葛根素结合,差异表达结果表明均有显著差异,进一步通过 THPA 验证在人类正常组织和癌症组织之间的表达结果具有一致性,临床相关性分析表明四者均有突出临床意义。生存分析曲线表明,10 年生存预后分析中 *AKR1C3* 具有显著生存意义($P < 0.05$),*ALB*、*PTGS2*、*JUN* 生存意义较差($P > 0.05$);ROC 曲线显示 *AKR1C3* 的预测能力有较高准确性($AUC = 0.945$, $CI = 0.922 \sim 0.968$)。免疫浸润分析可知,*AKR1C3* 表达与巨噬细胞等细胞浸润呈正相关,而与 CD4⁺T 细胞负相关。**结论:**葛根素可能通过靶向作用于 *AKR1C3* 基因调控铁死亡干预肝细胞癌。

关键词: 葛根素, *AKR1C3*, 铁死亡, 肝细胞癌

中图分类号:R73-3 文献标识码:A 文章编号:1003-6563(2024)02-0046-07

Mechanism of puerarin regulating ferroptosis in hepatocellular carcinoma

AN Mingyu¹, YANG Xia¹, CHENG Fangling², YANG Kaiping², ZHU Yi², ZHANG Nannan¹, LI Jun^{1▲}

(¹ School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; ² School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: In this study we investigated the effect of puerarin on hepatocellular carcinoma by regulating ferroptosis. Network pharmacology, bioinformatics and molecular docking methods were used to comprehensively analyze the common targets of puerarin, ferroptosis and hepatocellular carcinoma. The intersection targets were *PTGS2*, *AKR1C3*, *JUN*, *PLIN2*, and *ALB*. Among them, four key targets (*AKR1C3*, *ALB*, *PTGS2*, *JUN*) could bind to puerarin, and the differential expression results showed that there were significant differences. THPA verification showed that the expression results in normal human tissues and in cancer tissues were consistent. Clinical correlation analysis showed that all four targets had outstanding clinical significance. Survival analysis curve showed that *AKR1C3* had significant survival significance in the ten-year survival prognosis analysis ($P < 0.05$), while *ALB*, *PTGS2* and *JUN* had poor survival significance ($P > 0.05$). The ROC curve showed that the predictive ability of *AKR1C3* had high accuracy ($AUC = 0.945$, $CI = 0.922 - 0.968$). Immune infiltration analysis showed that *AKR1C3* expression was positively correlated with the infiltration of macrophages and other cells, while negatively correlated with CD4⁺T cells. In conclusion, puerarin may regulate ferroptosis in hepatocellular carcinoma by targeting *AKR1C3* gene.

Keywords: puerarin, *AKR1C3*, ferroptosis, hepatocellular carcinoma

0 引言

恶性肿瘤是一类因细胞生长发育繁殖机制失调

而引致的病症。长期以来因环境、生活习惯和遗传学、免疫等不利因素,其发病率持续走高。研究显示^[1],肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)在世界癌症死亡率排行中居第四位,尤其是在亚洲、非

洲和南部欧洲等地区。HCC 在被称为“肝癌第一大国”的我国,其发生率和致死率依序高居第 4 位和第 2 位^[2-3],每年造成 30 余万人死亡,约占全球肝癌死亡总数的 51.2%^[4]。具有起病隐匿、病情发展快、对放化疗敏感性差、死亡率高、符合手术切除条件的患者比例小、术后复发率高等特点^[5-6]。药物治疗是中晚期患者主要的治疗措施,由于 HCC 涉及多基因突变,西药又有单一靶点作用机制、很难有较好的疗效、容易产生耐药性、其不良反应明显等缺点,因此,深入探索中草药材防控和诊治 HCC 的长效方法,探寻治疗该病的新型药物作用靶点极为重要。如今,因为中草药具有多个成分、多个靶点、多条通路互相配合,共同起干预肿瘤等疾病发展的特点,中草药在治疗肿瘤方面的应用,成为了被关注和重视的一个方向,有研究发现中草药和西药联合应用有减毒增效的效果^[7-8]。然而,中草药的抗癌机制的领域依旧处于欠缺状态,所以越来越多的研究人员在筛选新的中药活性成分并确定其抗肿瘤作用机制方面投入了大量的心血与努力。现代的网络药理学方法从多成分-多靶向-多通路的维度系统性剖析药物的起效机制,与中医学系统理论相吻合^[9]。

葛根是豆科植物野葛的干燥根^[10],有解肌退热、透疹、升阳止泻等作用,可用于治疗外感发热头痛、热病口渴、泻热、中风偏瘫、胸痹胸痛等症^[11]。首要有效成分是葛根素(Puerarin),当代研究确认该成分可扩张血管,改善血液循环,降低心肌耗氧量^[12-14],并且对肝癌^[15]、卵巢癌^[16]、人皮肤鳞状细胞癌^[17]、结肠癌^[18-19]等的癌细胞均具有一定的抑制作用。

铁死亡(Ferroptosis)是一类细胞死亡方式,具有铁依赖性^[20]。由多种代谢物和生物分子组成,也有一些特征基因发生变化,主要由依赖铁的 ROS 增生引起的线粒体外脂质过氧化引发,与多种类型人类疾患关系密切。新的证据表明,Ferroptosis 可能是一个适应性过程,对根除致癌细胞^[1]至关重要。研究表明,Ferroptosis 是索拉非尼治疗 HCC 的潜在机制之一^[21-22],Ferroptosis 途径可导致肝癌细胞死亡,并通过相关通路在肝癌的防治中发挥重要作用^[23-24]。

本研究立足于 GEO(Gene Expression Omnibus)芯片,探索其表达存在差异的基因,借由多样类型生物信息学分析方法论对调控 HCC 的核心基因实施甄别及系统分析,以期更进一步地理解 HCC 发生发

展的机制并为临床使用葛根素抗 HCC 提供一定的理论基础。

1 材料与方法

1.1 收集药物靶点

灵活运用数据库系统搜寻葛根素的有效靶点,在 TC MSP (<https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>)、HERB (<http://drug.ac.cn/>)、SymMap (www.symmap.org) 等数据管理系统中载入“Puerarin”来获取该药物靶点。葛根素的 SMILES 序列抓取于 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),传至 SuperPred (<https://prediction.charite.de/>)、SEA (<https://sea.bkslab.org/>)、PharmMapper (<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)、SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 等数据管理平台以攫取药物靶点。将葛根素靶点整合,删去重复项。

1.2 HCC 芯片数据挖掘

从 NCBI - GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中获取本文所取用的 HCC 芯片数据,下载 MINiML 格式的原始数据,囊括该 GSE 数集中全部平台、样本和 GSE 详细描述的资料。GSE33006、GSE45267 分别包含 HCC 组织 3、46 例,癌旁组织 3、41 例,芯片研究类型为“expression profiling by array”,物种为“homo sapiens”,平台编号 GPL570。数据集标准化过滤和差异基因由生信辅助在线程序 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>) 分析甄选。遴选准则为 $P < 0.05$ 和 $\log FC > 1$ 或 $\log FC < -1$,并将探针 ID 变换为 gene symbol。

1.3 挖掘铁死亡高相关度靶点

FerrDb 数据库 (<http://www.zhounan.org/ferrdb/legacy/index.html>) 是由多团队共同搭建的第一个铁死亡数据库系统。铁死亡进程的标识、驱动和抑制基因的捕获由 FerrDb 数据库实现,Excel 表格汇编检索结果。

1.4 葛根素-铁死亡-肝细胞癌数据集交集靶点的收集

葛根素-铁死亡-肝细胞癌数据集交集靶点的

收集经由在线工具 Venny2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 检视, 所获交集靶点作为下一阶段研究的关键基因。将葛根素与交集靶点一一对应, 利用 Cytoscape 3.9.0 软件构建葛根素-铁死亡-疾病-靶点网络。

1.5 基因相关性分析

为系统性梳理关键基因彼此之间的关联性, 我们通过 R3.6.3 版本进行统计分析和可视化葛根素-铁死亡-肝细胞癌相互作用的基因列表之间的相关性。

1.6 分子对接

为明确关键靶点和葛根素之间的结合度, 我们进行分子对接。关键蛋白晶体结构获取自 Uniprot (<https://www.uniprot.org/uploadlists/>), 葛根素 MOL2 结构借助于 TCMSP 和 PubChem 数据库寻得, 载入 Discovery Studio 2016 Client 软件实施分子对接。

1.7 差异表达分析

GEPIA 数据分析平台 (<http://gepia.cancer-pku.cn>) 用于研判关键基因在 HCC 及正常组织中的表达差异。更进一步在 The Human Protein Atlas (THPA) 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>) 中寻得关键基因的蛋白表达图谱。二者相互佐证。

1.8 临床相关性分析

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>) 是一款用来灵活分析癌症组学的交互式开放网络资源。本研究中设置的筛选条件是: “数据库: TCGA”; “Enter gene symbol(s): PTGS2、AKR1C3、JUN、ALB”; “TCGA dataset: Liver hepatocellular carcinoma”; “S100P expression based on: Individual cancer stages, Patients' gender, Nodal Metastasis status”。

1.9 生存预后分析

用 Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=background>) 方法评估基于关键基因表达的最佳分离的“高”和“低”风险组之间的差异, 可视化及病患高低表达组划分由 survminer 和 survival 的 R 软件包实现。

1.10 ROC 曲线分析

基于数据集 TCGA-LIHC, 由仙桃学术 (<https://www.xiantao.love/>) 在线程序中的“临床意义板块”绘制关键靶点 ROC 曲线。

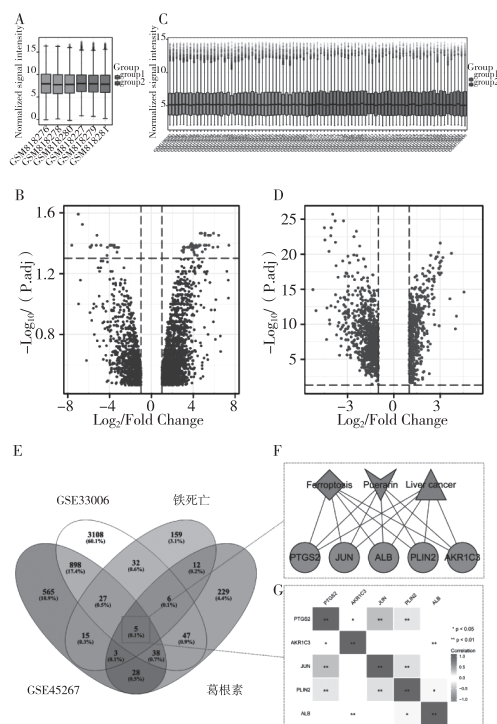
1.11 免疫浸润

TIMER (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 数据库解析关键基因表达水平与免疫浸润丰度两者之间的关系, 推算关键基因与 B 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞这 6 种免疫细胞的浸润丰度。

2 结果

2.1 差异基因的筛选

我们通过 GEO 获得 HCC 芯片数据集 GSE33006 和 GSE45267, 分别包含 HCC 组织 3、46 例, 癌旁组织 3、41 例, 芯片研究类型为“expression profiling by array”, 种属为“homo sapiens”, 平台号 GPL570。如图 1A、图 1B 所示, 数据集 GSE33006 进行归一化处理处理和 $P < 0.05$ 筛选, 有 4161 个差异表达基因, 其中上调、下调基因分别有 1836、1139 个。如图 1C 和图 1D 所示, 数据集 GSE45267 进行归一化处理处理和 $P < 0.05$ 筛选, 得 1579 个差异表达基因 (569 个上调基因、762 个下调基因)。经过整合筛选, 我们抓取到葛根素和铁死亡有效靶点分别为 368 个、259 个。我们进一步将两个数据集的差异表达基因和葛根素靶点、铁死亡相关基因进行交集分析, 结果如图 1E 所示, 这 5 个基因将作为我们进一步分析的关键靶点。随后构建了关键靶点: PTGS2、AKR1C3、JUN、PLIN2、ALB-葛根素-铁死亡-肝细胞癌 PPI 网络图, 分析结果如图 1F 所述, 彼此之间具备紧密内在联系。进一步探究关键靶点的相关性, 我们对它们之间进行了基因相关性分析。分析结果如图 1G, 呈明显正相关 ($P < 0.01$) 的有四组: PTGS2-JUN ($P < 0.01$)、PTGS2-PLIN2 ($P < 0.01$)、PLIN2-JUN ($P < 0.01$)、PLIN2-ALB ($P < 0.05$); 呈显著负相关 ($P < 0.01$) 的有两组: AKR1C3-PTGS2 ($P < 0.05$)、AKR1C3-ALB ($P < 0.01$)。而 ALB-PTGS2、ALB-JUN、AKR1C3-JUN、AKR1C3-PLIN2 则无明显相关性。



(A) GSE33006 归一化; (B) GSE33006 火山图; (C) GSE45267 归一化; (D) GSE45267 火山图; (E) 葛根素靶点和铁死亡相关靶点的交集图; (F) 交集靶点-葛根素-铁死亡-肝细胞癌 PPI 网络图; (G) 关键靶点的基因相关性分析。

图 1 差异基因的筛选

2.2 分子对接

将 5 个关键靶点对应的蛋白以及葛根素实施分子对接,其中有 4 个蛋白 (AKR1C3、ALB、PTGS2、JUN) 能与葛根素结合。靶点与化合物结合细节如图 2 所示。由图 2 可知, A: AKR1C3-葛根素, 对接分数为 140.325; B: ALB-葛根素, 对接分数为 135.308; C: PTGS2-葛根素, 对接分数为: 134.473; D: JUN-葛根素, 对接分数为 128.976。对接分数越高说明化合物与治疗靶点的亲和力越好。PLIN2 无法与葛根素结合, 后续不再研究。

2.3 差异表达分析和蛋白表达图谱分析

我们在数据库 GEPIA 中分析了核心靶点 AKR1C3、ALB、PTGS2、JUN 的表达水平。由图 3 可知, HCC 组病患的 AKR1C3 表达水平高于正常组 (图 3 A1), HCC 组患者的 ALB、PTGS2、JUN 表达水平低于正常组 (图 3 B1-D1)。为进一步验证, 我们在 THPA 数据库收集核心靶点的蛋白表达图谱, 如图 3 所示。AKR1C3 在 HCC 组织中高表达 (图 3 A2),

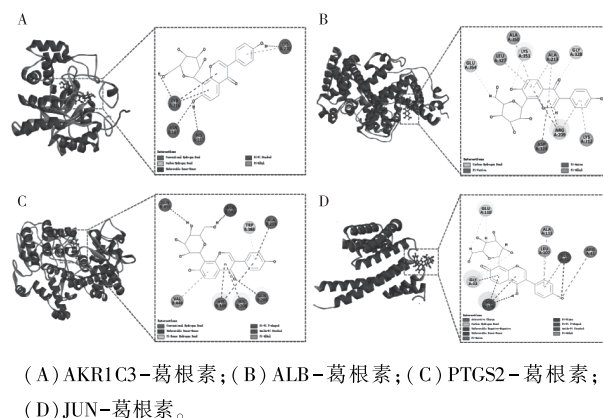
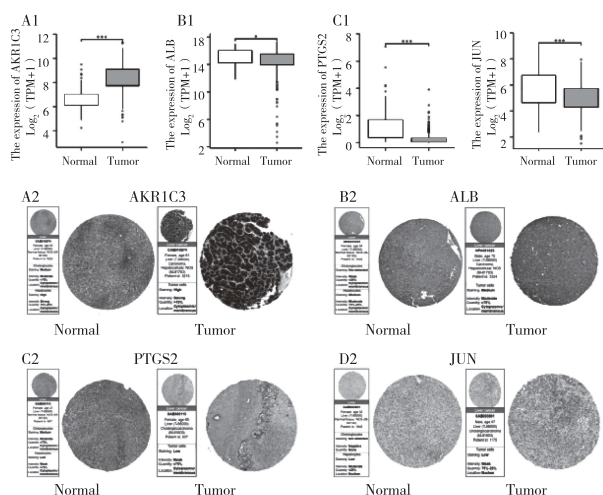


图 2 分子对接

ALB、PTGS2、JUN 在 HCC 组织中低表达 (图 3 B2-D2)。这一结果与 GEPIA 中核心靶点的表达水平具有一致性。



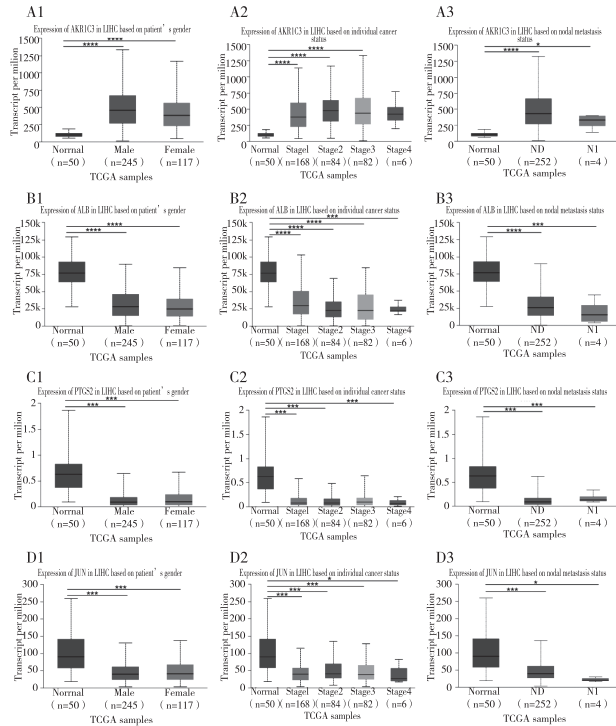
A1-D1: 核心靶点差异表达分析 (白色代表正常组, 灰色代表疾病组); * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; A2-D2: 蛋白表达图谱。

图 3 核心靶点差异表达分析和蛋白图谱分析

2.4 临床相关性

进一步聚焦核心靶点, 我们使用 UALCAN 研究了 AKR1C3、ALB、PTGS2、JUN 的表达与 HCC 患者临床病理学特征的关联, 主要探究了与性别、癌症各阶段、淋巴转移度的相关性。由图 4 可知, AKR1C3 在两性患者, 癌症 I、II、III、IV 各阶段, 淋巴转移度 N0 和 N1 中表达水平均显著高于正常组 (A1-A3); ALB 在两性患者, 癌症 I、II、III、IV 各阶段, 淋巴转移度 N0 和 N1 中表达水平均显著低于正常组 (B1-B3); PTGS2 在两性患者, 癌症 I、II、III、IV 各阶段, 淋巴

转移度 N0 和 N1 中表达水平均显著低于正常组 (C1-C3); *JUN* 在两性患者, 癌症 I、II、III、IV 各阶段, 淋巴转移度 N0 和 N1 中表达水平均显著低于正常组 (D1-D3)。



A1-D1: 患者性别; A2-D2: 个体癌症分期; A3-D3: 淋巴结转移状态 (* $P < 0.1$ 、* * $P < 0.01$ 、* * * $P < 0.001$ 和 * * * * $P < 0.0001$)。

图 4 核心靶点的临床因素相关性分析

2.5 生存分析

Kaplan-Meier 绘图仪对 4 个核心靶点的预后值进行研究, 结果显示: *AKR1C3* 的 OS 相关的 P 值小于 0.05, 在 10 年内有显著生存意义 ($P < 0.05$), *ALB*、*PTGS2*、*JUN* 的 OS 相关的 P 值均大于 0.05, 在 10 年内生存意义较差。故此下一阶段研究着眼于 *AKR1C3* 展开。

2.6 ROC 曲线分析

受测者工作特异曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 是根据一系列不同的二分类方式 (分界值或决定阈), 横坐标为假阳性率 (1-特异度), 纵坐标为真阳性率 (灵敏度), 黑色曲线为 10 折后取的平均曲线, AUC 为曲线下面积, AUC 越趋近 1, 说明诊断效果越好 (0.5~0.7 有较低的准确

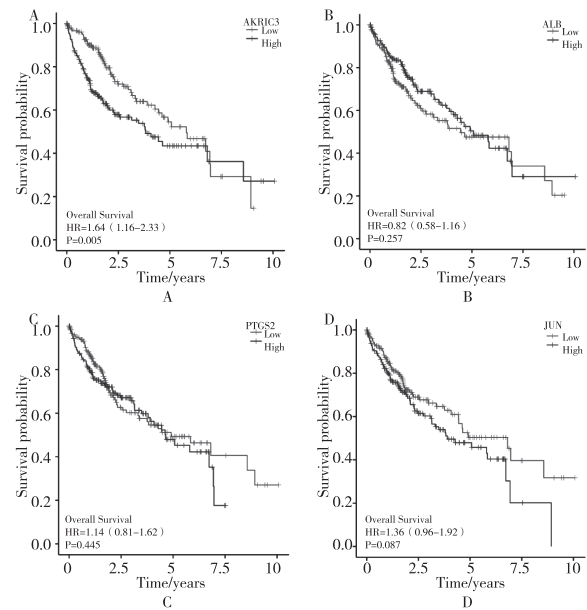


图 5 核心靶点 10 年预后结果

性, 0.7~0.9 有一定准确性, 0.9 以上有较高的准确性)。如图 6 所示, *AKR1C3* 的预测能力有较高的准确性 (AUC=0.945, CI=0.922~0.968)。

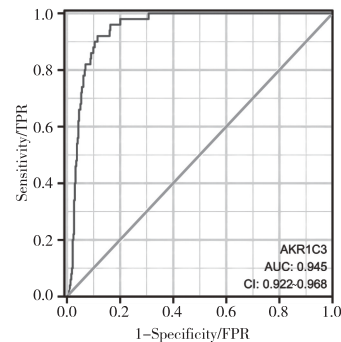


图 6 *AKR1C3* 的 ROC 曲线分析

2.7 免疫浸润分析

TIMER 数据库分析了 *AKR1C3* 基因在 HCC 患者中的表达水平与 HCC 纯度以及 6 种免疫细胞浸润丰度之间的相关性。由图 7 可知, *AKR1C3* 的表达与 B 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、中心粒细胞和树突状细胞的免疫浸润呈正相关, 而与 CD4+T 细胞的免疫浸润呈负相关。

3 结论与讨论

肝细胞癌是原发性肝癌的临床病理类型之一,

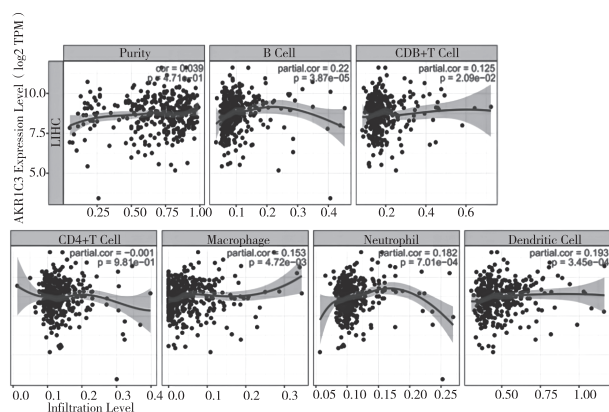


图7 AKR1C3 的免疫浸润分析

多在晚期才会出现明显的临床症状,且具有难痊愈、死亡率复发率极高、药物治疗的效果不佳的特点^[25]。因此治疗肝细胞癌的迫切需要是提高药物疗效或开发新的分子靶点^[26]。

葛根素是一种异黄酮类衍生物,源自中药葛根。对肝组织免疫损害具有维护作用^[27],诱导活化肝星状细胞凋亡,有效逆转化学诱导的肝纤维化,可保护四氯化碳诱导的急性肝损伤,同时蕴含多方面生理活性。

铁元素是一种参与维持人类机体的正常生命生理活动的不可或缺的微量元素^[28]。肝脏作为储存代谢铁的极重要器官,铁代谢是肝脏病症的演化过程中的危险因素^[20],铁死亡在药物诱导肝癌细胞死亡的机制中发挥重要作用^[23]。铁死亡是一种机制复杂、涉及多方面基因变化的铁依赖性细胞死亡形式^[28]。

本研究通过对 GSE33006 和 GSE45267 两个数据集、葛根素的靶点和铁死亡基因进行分析,共发现 368 个葛根素靶点和 259 个铁死亡相关基因,通过绘制交集图筛选出 5 个关键靶点: *PTGS2*、*AKR1C3*、*JUN*、*PLIN2*、*ALB*。进行基因相关性分析发现, *PTGS2-JUN* ($P < 0.01$)、*PTGS2-PLIN2* ($P < 0.01$)、*PLIN2-JUN* ($P < 0.01$)、*PLIN2-ALB* ($P < 0.05$) 四组呈明显正相关, *AKR1C3-PTGS2* ($P < 0.05$)、*AKR1C3-ALB* ($P < 0.01$) 两组呈显著负相关 ($P < 0.01$)。而 *ALB-PTGS2*、*ALB-JUN*、*AKR1C3-JUN*、*AKR1C3-PLIN2* 则无明显相关性。采用分子对接技术分析发现,4 个核心靶点 (*AKR1C3*、*ALB*、*PTGS2*、*JUN*) 能与葛根素结合 (对接分数 > 120)。差异表达分析结果可见, *AKR1C3* 在疾病组的表达水平高于正常组, HCC 组患者的 *ALB*、*PTGS2*、*JUN* 表达水平低于正常

组;蛋白表达图谱与此相互佐证。临床相关性分析结果表明,4 个核心靶点均有显著差异表达和临床意义。生存分析曲线显示,4 个核心靶点的 10 年生存预后分析中 *AKR1C3* 具有显著生存意义 ($P < 0.05$), *ALB*、*PTGS2*、*JUN* 在 10 年内生存意义较差 ($P > 0.05$);ROC 曲线显示 *AKR1C3* 的预测能力有较高的准确性 ($AUC = 0.945$, $CI = 0.922 \sim 0.968$)。免疫浸润表明, *AKR1C3* 的表达与 B 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、中心粒细胞和树突状细胞的免疫浸润呈正相关,而与 CD4+T 细胞的免疫浸润呈负相关。通过综合分析,最终我们确定 *AKR1C3* 是葛根素通过调控铁死亡细胞干预 HCC 的最佳靶点。

AKR1C3 (Aldo-keto reductase family 1 member C3, 醛固酮还原酶 1C 家族 3), 是人类 AKR1 家族中的成员之一^[29]。主要参与类固醇代谢,具有广泛的病理学意义,与细胞代谢过程、肿瘤等增殖性疾病的形成、诊断和治疗密切相关^[30]。文献证明, *AKR1C3* 在 HCC 等肿瘤组织中显著高表达,与癌症的发生机制和发展过程均有关^[31-32],研究结果表明 *AKR1C3* 可以通过相关通路促进癌细胞增殖^[33]。在研究中聚焦 *AKR1C3* 有助于进一步认识其在肿瘤发生发展中发挥的重要作用^[30]。

综上所述,在 HCC 的发展过程中,铁死亡在诱导 HCC 细胞死亡中起着重要作用,葛根素对肝活性有影响。而 *AKR1C3* 是葛根素中通过筛选得到的重要基因之一,也是铁死亡的作用基因之一,更是 HCC 基因中的一员。因此我们认为,葛根素可能靶向作用于 *AKR1C3* 调控铁死亡干预 HCC 的细胞生长,从而达到治疗 HCC 的目的。

参考文献【REFERENCES】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 尹周一, 王梦圆, 游伟程, 等. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 54-63.
- [3] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [4] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [5] 闫玉梅. 巴弗洛霉素 A1 诱导肝癌细胞死亡机制的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.

- [6] YANG X, JIA H L, QIN L X. Progress in the molecular mechanism and the prediction of post-operative recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. Chin j pract surg, 2019, 39(10): 1030-1035.
- [7] 蒋梦捷, 胡玉洁, 林钢, 等. 基于网络药理学和生物信息学方法的白藜芦醇治疗三阴性乳腺癌的机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2459-2464.
- [8] 李忠. 中医肿瘤学科现状分析与发展[C]//第十一届全国中西医结合肿瘤学术大会暨国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会论文集. 2010.
- [9] 古丽扎尔·阿布拉, 丁文欢, 李德龙, 等. 基于网络药理学的黄芪多组分协同治疗乳腺癌的作用机制研究[J]. 化学与生物工程, 2019, 36(10): 35-40.
- [10] 徐兆景. 葛根素药理作用机制探讨及临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 256-257.
- [11] 国家药监局《中华本草》编委会. 中华本草: 精选本[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [12] 容林, 杨旭东, 陈理军, 等. 葛根素药理作用及其作用机制研究新进展[J]. 大众科技, 2014, 16(6): 138-142.
- [13] 张年宝, 程慧珍, 崔卫东, 等. 葛根素对肾性高血压大鼠的降压作用及对肾组织 ANG II 的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 26-29.
- [14] 潘洪平, 杨嘉珍, 李吕力, 等. 葛根素注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变性改善作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2003(12): 78-80.
- [15] 胡亚丽, 杨杰, 庞茜茜. 葛根素诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡与自噬及其分子机制研究[J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1472-1477.
- [16] 郭通航. 葛根素影响人卵巢癌细胞生长及逆转耐药机制的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [17] 段强, 冯群燕. 葛根素对人皮肤鳞状细胞癌中 PI3K/AKT 信号通路激活状态的干预作用[J]. 中国美容医学, 2022, 31(4): 105-109.
- [18] 赵怡, 陈美琪, 郝书婷, 等. 基于网络药理学探讨小柴胡汤抗肺癌作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 208-214.
- [19] 李雪莲. 葛根素协同 5-FU 抗结肠癌的药效机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [20] 刘思嘉, 张喜玲, 黄翠君, 等. 铁死亡在常见肝脏疾病中的研究进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(3): 231-235.
- [21] LOUANDRE C, MARCQ I, BOUHLAL H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer lett, 2015, 356(2): 971-977.
- [22] LI Y, XIA J, SHAO F, et al. Sorafenib induces mitochondrial dysfunction and exhibits synergistic effect with cysteine depletion by promoting HCC cells ferroptosis[J]. Biochem biophys res commun, 2021, 534: 877-884.
- [23] 罗羽田, 李世朋, 徐红伟, 等. 铁死亡在肝癌中的调控机制及作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(1): 91-96.
- [24] 蒋成英, 戴广海. Ras Raf Mek Erk 信号传导通路在肝细胞癌发生中的作用机制及在靶向治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(23): 1377-1380.
- [25] 黄燕妮, 李程程, 许永劫, 等. IREX5 在原发性肝细胞癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2022, 62(28): 7-10.
- [26] 罗赛芳, 马向明, 曹立瀛. 肝细胞癌中糖异生代谢异常的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 2165-2171.
- [27] MENG F, GUO B, MA Y, et al. Puerarin: a review of its mechanisms of action and clinical studies in ophthalmology[J]. Phytomedicine, 2022: 154465.
- [28] 王家琪, 李惠怡, 黄于乔, 等. 铁死亡在肝脏疾病中的作用及治疗策略[J]. 药学报, 2022, 57(6): 1604-1613.
- [29] 方亚妮. AKR1C3 在恶性肿瘤及抗肿瘤药物中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(37): 127.
- [30] LIU Y, HE S Y, CHEN Y, et al. Overview of AKR1C3: inhibitor achievements and disease insights[J]. J med chem, 2020, 63(20): 11305-11329.
- [31] ZHAO S F, WANG S G, ZHAO Z Y, et al. AKR1C1-3, notably AKR1C3, are distinct biomarkers for liver cancer diagnosis and prognosis: database mining in malignancies[J]. Oncol lett, 2019, 18(5): 4515-4522.
- [32] HE P, WANG C N, WANG Y L, et al. A novel AKR1C3 specific prodrug TH3424 with potent anti-tumor activity in liver cancer[J]. Clin pharmacol ther, 2021, 110(1): 262.
- [33] 怀自友, 李姝婧, 孟上森, 等. 醛缩酮还原酶家族 1 成员 C3 基因在原发性肝癌中的生物信息学综合分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(7): 797-803.

收稿日期: 2023-01-25; 修回日期: 2023-02-05

作者简介: 安明宇, 女, 汉族, 硕士在读, 研究方向为肝癌中药研究。

▲通讯作者: 李军, 男, 汉族, 博士在读, 副教授, 研究方向为糖尿病及肝癌中药研究。

地黄与黄精共同炮制的工艺研究*

代欣,袁荣献[▲],封帆,杨仁惠,刘廷江,周训蓉,梁晨,陈礼大

(贵州中医药大学第二附属医院,贵州 贵阳 550002)

摘要: **目的:**利用蒸制酒熟地黄时流出的汁蒸制黄精,使达到两药共蒸制效果。**方法:**直接通入蒸汽法,将用黄酒拌润的黄精放入蒸汽池下层,利用上层黄酒拌润的地黄流出的酒熟地汁蒸制黄精。**结果:**地黄与黄精药材用量比例为1:1,经过用黄酒两次拌润和蒸制,每次5 h,得到的制黄精与酒熟地黄都达到炮制要求;且蒸制的黄精既是酒制,也是熟地汁制,达到外表黑色、内外均匀一致的效果,地黄也同时达到酒蒸的效果,酒熟地黄“黑如漆,甜如饴”。**结论:**蒸制的黄精及酒熟地黄色泽好,成品率高,都能达到传统炮制要求,同时提高了炮制效率,节省药材资源,变废为宝;且炮制操作易行、省时省力、省能源。

关键词: 黄精,地黄,共制,工艺

中图分类号:R285 文献标识码:A 文章编号:1003-6563(2024)02-0053-04

Study on the co-processing technology of *Rehmannia glutinosa* and *Polygonatum sibiricum**

DAI Xin, YUAN Rongxian[▲], FENG Fan, YANG Renhui, LIU Tingjiang, ZHOU Xunrong, LIANG Chen, CHEN Lida

(The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, 550002, China)

Abstract: In this study the co-processing of *Polygonatum sibiricum* and *Rehmannia glutinosa* was realized. During the steaming process, *Polygonatum sibiricum* soaked with Huangjiu was placed in the lower layer of the steamer, and *Rehmannia glutinosa* soaked with Huangjiu was placed in the upper layer of the steamer. When the ratio of *Rehmannia glutinosa* to *Polygonatum sibiricum* was 1:1, and steamed for two times(5 h each time), both kinds of medicinal materials reached the processing requirements. The processed *Polygonatum sibiricum* was black on the surface, and had uniform texture; the processed *Rehmannia glutinosa* was “black as lacquer, and sweet as maltose”. This method has improved the processing efficiency and reduced the waste of medicinal materials. The processing process has the advantages of simple operation, time-saving, labor-saving and energy-saving.

Keywords: *Polygonatum sibiricum*, *Rehmannia glutinosa*, co-processing, process

黄精具有补气养阴、健脾、润肺、益肾的功能^[1]。生黄精有麻味,刺激咽喉。蒸后补脾润肺益肾的功能增强,并可除去麻味,以免刺激咽喉。酒制能助其药势,减其滋腻助湿之弊,使之滋而不腻,更好地发挥补益作用^[2]。熟地汁蒸黄精,因熟地本身有滋阴养血、益肝肾的作用,与黄精同制,加强了黄精的补肾滋阴作用,从而取其双补之义^[3]。使用黑

豆制黄精后,因黑豆味甘性平,可增强其健脾益气之功;而熟地黄汁制黄精,使黄精的补肾滋阴、益肝养血作用强于黑豆制黄精^[4]。

生地黄经蒸制成熟地黄后,可使药性由寒转温,味由苦转甜,功能由清转补,以滋阴补血,益精填髓为主。清蒸熟地黄滋腻碍脾,加酒蒸制后,则性转温,主补阴血,且可借酒力行散,起引药势,通血脉,

更有利于补血,并且有补而不腻的作用^[5]。但传统法蒸制黄精、熟地黄都是分开独立蒸制,不易达到要求,前人对此两药都提出九蒸九晒工艺,耗时、耗力、耗能源。且蒸制熟地黄时大量的熟地汁当废弃物丢掉,而蒸制熟地汁黄精时,制备熟地汁的熟地黄渣又当废物丢弃,浪费药用资源。

传统用熟地汁制黄精有两种方法:方法一,取黄精个蒸至略带黑色,晒半干,露一夜,如此反复三次,至第四次与熟地膏拌匀,润一夜,次日蒸至里面黑透再晒露一次,切片晒干,每 1 斤黄精用熟地膏 4 两。方法二,熟地汁煮:取黄精个加蒸熟地的汁与药平,用微火煮至药汁被吸尽,内外呈黑色,用时再切片^[6-7]。此两法用于实践中,工序繁杂,尤其制备熟地汁时,要消耗大量时间、能源,才能达到目的,操作起来,很不经济。耗时、耗力、耗能源。还有书籍、药典、炮制规范,介绍酒制黄精、黑豆汁制黄精等的方法。酒黄精:用大火加热隔水炖,约 24~32 h 才能使表面显黑色为度^[8];黑豆制有三种方法:一种是取黄精加水闷透后,加入黑豆拌匀煮 6 h,晒半干,去黑豆,再蒸 8 h,放冷,切厚片,晒干,黄精 100 kg,用黑豆 10 kg;另一种是取黄精洗净,加米汤泡透心,淘净后加入炒香之黑豆,加水与药平,用微火煮干,筛去黑豆,再蒸至上汽,取出日晒夜露,隔天又蒸,再晒再露,每次蒸前,加入前次的蒸出液,反复 5 次,晒干,黄精 100 kg,用黑豆 30 kg^[7];还有一种是:取黑豆熬取浓汁与黄精共煮(黑豆汁平过药面)沸后文火煮至水尽,取出,微晾,再置容器内蒸 5~8 h,或黑豆汁拌浸黄精,润透心,蒸至内外呈滋润,黑色,取出,切厚片,干燥。100 kg 黄精,用黑豆 10 kg^[9-10]。在实践操作中,黑豆汁制黄精时制备工艺同样也比较繁琐。

2020 版一部药典收录了酒制熟地黄的 2 种方法:炖制法和蒸制法。此两法用于实践中,用大火加热,隔水炖约 48 小时才能达到乌黑色光泽,味转甜^[8]。蒸制法要 32 小时才达到要求。传统方法中黄酒都是一次性拌入药材中,酒不易达到药材组织内部,达不到酒制目的。且传统法都是用黄精个及地黄个蒸制,用隔水炖或隔水蒸,仍耗时,耗力,耗能源,才能达到质量要求,故不主张隔水炖或隔水蒸。作者通过多年的炮制实践工作,总结出用直接通入蒸汽同时蒸制黄精与地黄的方法,使其两药同时炮

制成功,同时得制黄精和酒熟地黄两种饮片成品。

1 设备与材料

1.1 设备

可通蒸汽的蒸汽池(蒸汽压力:0.1 MPa),烘箱、筛网、纱布、麻袋等。

1.2 材料

地黄,批号:Y220411,产地为河南;黄精,批号:Y220525,规格为统货,均由贵州同济堂中药饮片有限公司提供。冬酿花雕酒(浙江圣塔绍兴酒有限公司)。

2 方法

2.1 传统工艺和《药典》制法炮制黄精

依照传统工艺和《药典》方法对黄精进行了炮制,得到了传统工艺、《药典》方法炮制的制黄精、酒黄精,生地黄用《药典》方法进行炮制,得到炮制品酒熟地黄。

2.2 地黄、黄精共制法炮制酒熟地黄、制黄精

2.2.1 地黄、黄精焖润准备

选大小均匀的地黄、黄精,分别洗净、润切成片,干燥;地黄片、黄精片分别用黄酒拌匀、闷润。地黄每次按药材重量的 20% 取黄酒,黄精每次按药材重量的 10% 取黄酒。

2.2.2 地黄片与黄精片放入蒸汽池

将用黄酒拌润好的黄精先放入蒸汽池下层后,在黄精上面放上筛网或纱布隔层,再将上述拌匀黄酒的地黄堆放在筛网或纱布隔层上,再在地黄上面盖上 3 层洁净纱布(把气),再在纱布上面盖上 3 层洁净湿麻袋压封好,最后在蒸汽池上加盖,盖严。

2.2.3 蒸制

蒸制过程中,对地黄与黄精的用量比列、蒸制的时间及次数进行了考察,见表 1。

表 1 各炮制方法的地黄及黄精用量比列及蒸制时间、次数

炮制方法	地黄：黄精 /kg	蒸制时间及 次数	蒸制时间及 次数	蒸制时间及 次数
传统方法(制黄精)	无	反复多次蒸制,时间大于 30 h		
药典方法(酒黄精)	无	反复多次蒸制至颜色达到规格要求,时间大于 24 h		
药典方法(酒熟地黄)	无	反复多次蒸制,时间大于 32 h		
地黄与黄精共制法	0.5 : 1	4h/次 * 2 次	5h/次 * 2 次	6h/次 * 2 次
地黄与黄精共制法	1 : 1	4h/次 * 2 次	5h/次 * 2 次	6h/次 * 2 次
地黄与黄精共制法	1.5 : 1	4h/次 * 2 次	5h/次 * 2 次	6h/次 * 2 次

2.2.3.1 第一次蒸制

对已经放好药材的蒸汽池通入蒸汽,蒸汽从蒸汽池内的黄精药材底部通入,待圆汽时开始计时:(1)蒸制黄精及地黄蒸至 4 h、5 h、6 h,关闭蒸汽,焖 1 h,揭开盖,将上层酒熟地黄取出,放入簸箕或烘盘中摊至 3~4 cm 厚,送入烘箱中 60 ℃烘至 6~7 成干,备用。下层制黄精用蒸汽池内的混合药汁拌匀后闷润 0.5 h,取出,放入簸箕或烘盘中摊至 3~4 cm 厚,送入烘箱烘至 6~7 成干,备用。

2.2.3.2 第二次蒸制

取第一次蒸制好的酒熟地黄和制黄精,按照 2.2.1 方法中所列的药材与黄酒用量,进行第二次拌匀闷润,备用。再按照 2.2.2 项下,把这两味药材同法装入蒸汽池,进行第二次蒸制,蒸制 4 h、5 h、6 h,焖 1 h,揭开盖,将上层酒熟地黄片取出,放入簸箕或烘盘中摊至 3~4 cm 厚,送入烘房或烘箱干燥,取出,即得。下层黄精片用蒸汽池内的混合药汁拌匀后,闷润 0.5 h 左右,若还有药汁,再拌匀后取出,将其放入簸箕或烘盘中摊至 3~4 cm 厚,送入烘箱干燥,取出,即得。

3 结果

地黄与黄精按照表 1 的药材用量比例及时间经过两次蒸制后,得到的酒熟地黄和制黄精炮制品按照评分表进行观察打分。从各炮制品的总分可以看出,地黄与黄精的用量比为 1 : 1 和 1.5 : 1,蒸制时间为各次 5 h 和各次 6 h,蒸制出来的酒熟地黄和制黄精外观性状都符合炮制品的规格,鉴于节省炮制时间和耗能考虑,选择地黄与黄精用量比列为 1 : 1,蒸制两次,每次蒸制时间为 5 h 为最优蒸制方案,评分表见表 2、表 3。

表 2 酒熟地黄炮制品评分表

炮制方法	外表面 (3 分)	质地 (1 分)	折断面 (2 分)	气 (1 分)	味 (3 分)	总分 (10 分)
药典方法	3	0.9	1.9	0.9	3	9.7
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,4h/次 * 2 次)	2.5	0.7	1.6	0.7	2.6	8.1
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,5h/次 * 2 次)	3	0.9	1.9	0.9	2.9	9.6
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,6h/次 * 2 次)	3	1	1.9	0.9	2.9	9.7
地黄与黄精共制法(1 : 1,4h/次 * 2 次)	2.6	0.7	1.6	0.7	2.6	8.2
地黄与黄精共制法(1 : 1,5h/次 * 2 次)	3	1	1.9	1	2.9	9.8
地黄与黄精共制法(1 : 1,6h/次 * 2 次)	3	1	1.9	0.9	2.9	9.7
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,4h/次 * 2 次)	2.6	0.7	1.6	0.7	2.7	8.3
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,5h/次 * 2 次)	3	0.9	1.9	1	2.9	9.7
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,6h/次 * 2 次)	3	1	1.9	0.9	3	9.8

表 3 制黄精炮制品评分表

炮制方法	外表面 (3 分)	质地 (1 分)	折断面 (2 分)	气 (1 分)	味 (3 分)	总分 (10 分)
传统方法	2.9	1	2	0.8	3	9.7
药典方法	2.8	0.9	1.8	0.9	2.9	9.3
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,4h/次 * 2 次)	2.2	0.7	1.7	0.6	2.4	7.6
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,5h/次 * 2 次)	2.4	0.9	1.9	0.8	2.6	8.6
地黄与黄精共制法(0.5 : 1,6h/次 * 2 次)	2.6	0.9	1.9	0.8	2.7	8.9
地黄与黄精共制法(1 : 1,4h/次 * 2 次)	2.4	0.7	1.7	0.7	2.5	8
地黄与黄精共制法(1 : 1,5h/次 * 2 次)	2.9	0.9	1.9	1	3	9.7
地黄与黄精共制法(1 : 1,6h/次 * 2 次)	2.6	0.9	1.9	0.8	2.8	9
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,4h/次 * 2 次)	2.5	0.7	1.7	0.7	2.7	8.3
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,5h/次 * 2 次)	2.9	1	1.9	0.9	2.9	9.6
地黄与黄精共制法(1.5 : 1,6h/次 * 2 次)	3	0.9	1.9	0.9	2.9	9.6

4 讨论

对地黄与黄精共制法、黄精传统工艺炮制法进

行了比较,见表 4。

表 4 地黄和黄精共制法与黄精传统工艺炮制法比较

比较项目	地黄与黄精共制法	黄精传统工艺炮制法
辅料药材使用方面	黄酒拌润后,炮制地黄的汁液直接利用来炮制黄精,节约了辅料	黄酒拌润后,需要单独的熟地黄熬汁或膏,出汁或膏后药材丢弃,造成熟地黄的浪费
耗时节能方面	10 h(缩短了炮制时间)	大于 30 h
得到炮制品方面	同时得到符合炮制要求的酒熟地黄与制黄精,制黄精成品率 85% ~90%	只得到制黄精,制黄精成品率 70% ~75%
炮制品图片		

地黄与黄精共制能很好利用蒸制熟地黄时流出的大量熟地汁炮制黄精,使黄精能达到酒制目的,也能达到熟地汁制目的,从而节约了传统将两药分开蒸制时,制备熟地汁时浪费的地黄药材,节省药用资源;也使传统法蒸制熟地黄时大量丢弃的熟地汁用于辅料炮制,变废为宝,防止环境污染;地黄与黄精共制法蒸制过程耗时 10 h 左右,优于传统方法(30 h 以上);此法能一举两得,同时制得制黄精及酒熟地黄,制黄精及酒熟地黄两药炮制效果比传统炮制法质优。此工艺制备简易,易操作,且省时,省力,省能源。蒸制药量越大,成本会越低。

根据实际炮制过程,推荐蒸制容器选择蒸汽池,蒸汽从药材下方直接通入为宜。也可以选择陶瓷蒸汽容器、不锈钢蒸汽容器等。同时从容器内药材底部通入蒸汽蒸制,多管道通入蒸汽比单管道更好;加热温度高,时间短;熟地黄能达到“黑如漆,甜如饴”的效果;黄精能达到外表黑色有光泽,内外均匀一致的效果。两药均达到传统炮制质量要求。液体辅料黄酒及熟地汁分次拌入,易达到药材组织内部;且得到的两种炮制饮片成品率比传统法高,成品性状好。黄精与地黄共制得到的炮制品,其成分含量分析及药效学研究,有待后续深入研究。

蒸制时选用黄精片及地黄片更好,因蒸制同样的效果,蒸制时间缩短了 4 h 左右,片比个易蒸透,更省时、省力、省能源。而且先切片再蒸制的酒熟地黄及制黄精在蒸制前使用机器切制,实现了机械化大生产,满足社会需求。因在蒸制之前切片不粘黏

刀具,且顺应现代中药研究提倡黄精在产地加工成饮片的要求。在传统方法中,制黄精与熟地黄都是蒸制后再切,粘黏刀具,只能手工切制,费时费力,产率低。传统法中,黄精的产地加工和炮制是分开进行的,共需要 9 个步骤。而产地加工炮制一体化技术则只需要 5 个步骤,其中主要是减少了 1 次洗净和 1 次干燥等易使有效成分流失的步骤^[11-12]。此炮制法也适用于黄精产地加工炮制一体化技术,缩短工期,减少成分损失,保证疗效。

参考文献【REFERENCES】

[1] 贾天柱. 中药生制饮片临床鉴别应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:703.

[2] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中药出版社,2007:283.

[3] 张炳鑫. 中药炮制品古今演变评述[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:72.

[4] 张炳鑫. 临床中药炮制学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:302-303.

[5] 叶定江,张世臣. 中药炮制学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:289-290.

[6] 冉懋雄,郭建民. 现代中药炮制手册[M]. 北京:中国中药出版社,2002:428-429.

[7] 中医研究院中药研究所,北京药品生物制品检定所. 中药炮制经验集成[M]. 北京:人民卫生出版社,1974:140-141.

[8] 王孝涛. 中药饮片炮制述要[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:48.

[9] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[S]. 成都:四川科学技术出版社,2015:195.

[10] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准[S]. 重庆:重庆市食品药品监督管理局,2006:153-154.

[11] 孙悦,林冰,俸婷婷,等. 黄精产地加工炮制一体化技术研究[C]//世界中医药大会第四届夏季峰会暨世界中医药学会体质研究专业委员会第七届学术年会论文集. 2018.

[12] 俸婷婷,杨顺龙,孙悦,等. 黔产黄精产地加工炮制一体化技术研究[J]. 中国民族民间医药,2020,29(11):28.

收稿日期:2023-03-22;修回日期:2023-03-27

基金项目:贵州省科技计划项目,合同编号:黔科合基础-ZK〔2022〕一般 504;2023 年度贵州省中医药、民族医药重点学科建设学科,项目编号:QZYYZDXK(JS)-2023-04。

作者简介:代 欣(1982-),女,硕士研究生,主管中药师,中药学专业,研究方向:中药质量标准研究及品种鉴定。

▲通讯作者:袁荣献(1972-),女,副主任药师,籍贯:贵州,研究方向:中药炮制及质量标准研究、中药医院制剂质量标准研究。

贵州福泉煤矿区土壤重金属污染及风险评价*

赵 君, 杨 军, 马小云, 周进康, 吴 坤

(贵州师范学院 化学与材料学院, 贵州 贵阳 550018)

摘 要: 为研究福泉市煤矿周边土壤重金属污染情况,以矿区周边土壤为研究对象,对土壤中的 Hg、As、Cd、Zn、Cu、Cr 6 种重金属含量进行了测定,同时利用单因子指数法、内梅罗综合污染指数法及潜在生态风险指数对土壤进行风险评价。含量分析结果显示,该矿区周边土壤中 6 种重金属含量存在一定的差异,主要以 Cd、Zn 污染为主,土壤母质和人为活动是重金属污染的重要来源;单因子和综合污染指数显示土壤受到了一定的污染,大部分样品的综合污染指数达到了重度污染;生态风险评价表明矿区土壤总体处于中等污染水平,需对 Cd 的污染进行重点管控。

关键词: 煤矿, 重金属污染, 风险评价, 土壤

中图分类号: X705 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0057-05

Heavy metal pollution in soil and risk assessment in Fuquan Coal Mine of Guizhou*

ZHAO Jun, YANG Jun, MA Xiaoyun, ZHOU Jinkang, WU Kun

(School of Chemistry and Materials Science, Guizhou Education University, Guiyang 550018, China)

Abstract: To study the heavy metal pollution around Fuquan Coal Mine, the soil around the mine was taken as the research object and the content of six heavy metals (Hg, As, Cd, Zn, Cu, Cr) in the soil were analyzed. The risk of the soil was assessed by single factor index, Nemerow comprehensive index and potential ecological risk index. The results showed that the contents of the six heavy metals in the soil were different, Cd and Zn were the main contaminants in the soil, and parent soil material and human activity were the main sources of heavy metal pollution. The single factor index and comprehensive index showed that the soil was polluted by heavy metals, the comprehensive index of most samples reached severe pollution. The ecological risk assessment showed that the soil in the mining area was moderately polluted and the pollution of Cd should be controlled.

Keywords: coal mine, heavy metal pollution, risk assessment, soil

0 引言

煤炭作为我国主要能源之一在能源开发利用上一直占据较高的地位,但煤矿开采中重金属不断暴露于外界环境中并在环境和生物体内迁移转化,导致矿区附近的土壤、水、空气、农作物等重金属含量超标进而威胁生态环境和人体健康。土壤中重金属污染较强的隐蔽性和不可逆性严重危害了人类的生

存与发展,土壤作为动植物生存不可缺少的物质基础,植株通过根系吸收土壤中的营养物质及化学元素,重金属也会通过食物链的一系列传递过程到达人体,对人体肝、骨、肾等器官造成一定的损害并引发各种疾病^[1-3]。重金属进入土壤后成为附近土壤环境和水环境污染的主要面源污染源,现阶段我国土壤污染总体形势不容乐观,约有 2000 万公顷农田不同程度受到 Pb、Cd、Hg、As、Cr 等重金属污染,其中 Cd、Cu 等重金属污染是土壤中重要无机污染

物,超标率分别达到 7.0% 和 2.1%^[4]。

贵州煤矿资源贮量高是我国西南地区重要的矿产资源大省。近几十年来,矿产资源开发过程中地下矿物暴露于地表而堆放在矿区周边,大量矿物和废弃物经风化、渗透等不断向周边土壤迁移转化,导致重金属不断向周边生态环境中释放,造成的环境污染问题较难短时间修复所以煤矿开采引发的土壤重金属污染问题日益突出^[5-6]。福泉市矿产资源较为丰富,已探明拥有煤、磷、锰、铁重晶石等十余种矿产资源,煤储量高达 500 万吨,为储量最高的矿产资源,近年来,随着对煤矿开采的增加也导致周边环境受到了一定的影响。目前贵州煤矿对周边土壤污染物分析和评价已陆续开始,但对福泉市煤矿区土壤相关的研究还未见报道^[7-9]。

本文对矿区周边土壤中 6 种重金属 Hg、As、Cd、Zn、Cu、Cr 的含量进行分析,采用单因子指数法、综合指数法和潜在风险指数法等方法对矿区土壤污染程度和生态风险进行评价,明确煤矿开发对矿区周边土壤造成的重金属污染程度和生态风险危害程度,为重金属污染治理和矿区周边土壤修复提供一定的依据和借鉴。

1 材料和方法

1.1 样品采集及制备

依据煤矿矿区地理位置分布和占地面积,以煤矿为中心对周边土壤进行布点采样,除去土壤表面非土壤杂质后运用梅花形采样法采样,采样深度为 20 cm,土壤混合充分作为一个样品,装袋、编号后带回实验室;样品在实验室内摊平、室温下自然风干;将土壤样品中的非土壤杂质剔除,运用四分法进行取样;样品研细、过 100 目筛、装袋备测。

1.2 仪器与试剂

AA-6300C 原子吸收分光光度计,日本岛津仪器有限公司;AFS-8220 原子荧光光度计,北京吉天仪器有限公司;ATX-224 电子天平,日本岛津仪器有限公司。

盐酸(HCl)、硝酸(HNO₃)、高氯酸(HClO₄)、氢氟酸(HF),优级纯,国药集团有限公司生产;1000 mg·L⁻¹的 Hg、As、Cd、Zn、Cu、Cr 标准溶液,北京坛墨质检科技有限公司生产。

1.3 样品处理与测定

1.3.1 Cu、Cr、Zn、Cd 处理方法

参照国家标准 HJ 491—2019 对土壤进行前处理^[10]:准确称取 0.2 g 过筛后土壤样品于 50 mL 聚四氟乙烯坩埚,蒸馏水润湿后加 5 mL HCl,电热板加热初步消解土样;待 HCl 剩余量约 2 mL 时冷却,加 5 mL HNO₃、4 mL HF、2 mL HClO₄,继续消解至样品全部转白、溶解为止;冷却后定容至 50 mL,待测。同时用同样的方法进行试样空白和土壤标准样处理,消除干扰和前处理误差。

1.3.2 Hg、As 处理方法

参照国家标准 GB/T 22105.1—2008 和 GB/T 22105.2—2008 对土壤进行前处理^[11,12]:准确称取过筛后的土壤样品 0.2 g 于 50 mL 比色管中,蒸馏水润湿,加入 5 mL 1:1 的王水,在 100 °C 继续消解 2 h,冷却后定容至 50 mL,待测。同时用同样的方法进行试样空白和土壤标准样处理,消除干扰和前处理误差。

1.4 重金属测定方法

土壤中 4 种重金属 Cd、Zn、Cu、Cr 利用原子吸收分光光度计采用火焰法进行测定,在元素空心阴极灯、乙炔-空气火焰、最佳元素阴极灯电流和狭缝宽度的条件下,测定不同浓度标准溶液重金属离子吸光度,以重金属离子浓度为横坐标,吸光度为纵坐标作标准曲线。作好标准曲线后依次测定试样空白、土壤样品中 Cd、Zn、Cu、Cr 重金属的吸光度,利用外标法计算扣除空白值后土壤样品中 Cd、Zn、Cu、Cr 重金属的含量;每个样品均平行测定 3 次,最终实验结果用 3 次的平均值来表示。在测定过程中插入土壤标准样来保证实验方法的准确性、可靠性和实验仪器的稳定性。

土壤中 Hg、As 重金属利用原子荧光光谱仪进行测定,以汞、砷阴极灯为光源,在氩气为载气、稀盐酸为载流的条件下测定不同浓度 Hg、As 标准溶液的荧光值,以 Hg、As 离子浓度为横坐标,荧光值为纵坐标作标准曲线。作好标准曲线后依次测定试样空白、土壤样品中 Hg、As 重金属的荧光值,利用外标法计算扣除空白值后土壤样品中 Hg、As 重金属的含量;每个样品均平行测定 3 次,最终实验结果用 3 次的平均值来表示。在测定过程中插入土壤标准

样来保证实验方法的准确性、可靠性和实验仪器的稳定性。

1.5 风险评价方法

为了研究煤矿开发中 Cd、Zn、Cu、Cr、Hg、As 单一重金属元素和 6 种重金属综合因素对煤矿周边土壤造成的污染程度及生态风险危害程度的高低,采用现在土壤评价中应用较多的单因子污染指数法、内梅罗综合污染指数法和潜在生态风险指数法对煤矿周边土壤重金属的污染程度和生态风险进行评价,相关计算公式如下^[13-15]。

$$(1) \text{单因子指数 } P_i = \frac{C_i}{S_i}$$

$$(2) \text{内梅罗综合污染指数 } P = \sqrt{\frac{P_{\max}^2 + P_{\text{equ}}^2}{2}}$$

$$(3) \text{单项潜在生态风险系数 } E_r^i = T_r^i \times P_i; \text{总潜}$$

$$\text{在生态风险指数 } RI = \sum_{i=1}^n E_r^i$$

式中, C_i 为土壤重金属含量; S_i 为重金属限量值; $P_{\max}$ 为单因子指数最大值; P_{equ} 为单因子指数均值; T_r^i 为重金属的毒性响应系数,其中 Hg、Cd、As、Cu、Cr、Zn 的毒性响应系数依次为 40、30、10、5、2、1^[16]。三种评价方法对应的相关污染评价等级标准如表 1 所示。

表 1 P_i 、 P 、 E_r 、 RI 对应的污染程度评价等级标准

P_i	污染程度	P	污染程度	E_r	风险程度	RI	危害程度
$P_i \leq 1$	清洁	$P \leq 0.7$	安全	$E_r < 40$	低	$RI < 150$	较低
$1 < P_i \leq 2$	轻污染	$0.7 < P \leq 1$	警戒	$40 \leq E_r < 80$	中	$150 \leq RI < 300$	中度
$2 < P_i \leq 3$	中污染	$1 < P \leq 2$	轻污染	$80 \leq E_r < 160$	较重	$300 \leq RI < 600$	重度
$P_i > 3$	重污染	$2 < P \leq 3$	中污染	$160 \leq E_r < 320$	重度	$RI \geq 600$	严重
--	--	$P > 3$	重污染	$E_r \geq 320$	严重	--	--

2 结果与分析

2.1 土壤中重金属含量分析

矿区周边土壤样品中重金属 Cd、Zn、Cu、Cr、Hg、As 含量如表 2: Hg、As、Cd、Zn、Cu、Cr 平均含量分别为 0.13 mg/kg、0.67 mg/kg、1.90 mg/kg、651.58 mg/kg、67.12 mg/kg、115.39 mg/kg。Cd、Zn 的平均含量超过土壤背景值,说明 Cd、Zn 已经在土壤出现了不同程度的富集; Zn、Cu、Cr 元素在该区

域内含量差异较大, Zn 元素含量普遍较高, 最高含量为 1701.89 mg/kg, 最低含量为 279.24 mg/kg; Hg、As 含量均未超过土壤背景值。这主要是因为 Zn 来源于煤炭运输中轮胎和发动机润滑油, 导致周边土壤中的 Zn 含量差异性较大, Cd、Hg 和 As 主要来自于土壤母质, 所以含量差别不大^[17-18]。

表 2 土壤中重金属含量 (mg/kg)

样品编号	Hg	As	Cd	Zn	Cu	Cr
1	0.17	0.87	2.34	844.87	52.25	161.58
2	0.16	2.14	1.92	904.24	59.39	165.57
3	0.17	0.92	1.10	567.36	33.38	273.34
4	0.07	0.13	1.28	279.24	29.98	246.32
5	0.04	0.36	1.68	342.82	29.96	179.52
6	0.03	1.20	1.47	384.30	72.44	107.15
7	0.04	0.16	0.25	325.32	53.31	94.31
8	0.10	0.18	2.10	1701.89	61.91	127.00
9	0.03	0.21	2.27	298.63	80.59	69.29
10	0.24	0.70	3.25	325.42	80.90	82.03
11	0.19	0.81	3.15	1366.36	44.68	41.20
12	0.11	0.45	2.29	670.07	36.20	39.94
13	0.51	0.27	1.72	379.21	26.63	61.75
14	0.08	1.14	1.80	346.14	308.01	38.33
15	0.07	0.55	1.89	587.90	37.19	43.53
平均值	0.13	0.67	1.90	621.58	67.12	115.39
变异系数/%	94.47	80.85	39.61	68.30	102.93	65.48

变异系数是采样点间同类重金属变异程度大小的反映, 数值越大表示其重金属的变异程度越大, 说明人为活动对周边土壤造成的污染影响越大, 反之则土壤污染主要来自于自然源。通常变异系数 CV > 36% 即属于高变异系数, 煤矿周边土壤样品中 6 种重金属元素的变异系数在 39.61% ~ 102.93%, 6 种重金属元素的变异程度由大到小依次为 Cu、Hg、As、Zn、Cr、Cd, 变异系数均高于 36%, 达到了高变异程度, 说明煤矿土壤重金属污染以煤矿开发、人为活动等外部输入因素为主。

2.2 土壤中重金属污染评价

为探究矿区周边土壤中 6 种重金属的污染程度, 对样品中重金属的单因子污染指数和内梅罗综合污染指数进行计算, 具体结果如表 3 所示。

由表 3 可知: 煤矿周边土壤的单因子污染指数在 0.01 ~ 10.85 范围内, 6 种重金属的污染程度从高到低的顺序依次为 Cd、Zn、Cu、Cr、Hg、As; 15 个采

样点中 Hg、As 基本处于无污染水平;Cu 和 Cr 分别有 1 个重污染、2 个轻污染采样点,污染占比分别为 6.7%、13.3%;Cd、Zn 均存在较大程度污染,Cd 共有 14 个采样点属于重污染水平,占比高达 93.3%;Zn 元素在 15 个采样点中均存在不同程度的污染,污染占比 100%,其中处于重污染、中污染、轻污染等级的采样点分别有 4 个、3 个、8 个。从内梅罗综合污染指数可知,煤矿周边土壤中 6 种重金属综合污染指数在 0.99~7.83 范围内,除 7 号样品外其余采样点综合污染指数均大于 2,达到了重度污染程度;Cd、Zn 是综合污染指数的重要贡献者,是煤矿周边土壤的主要污染元素。

表 3 土壤重金属污染单因子指数、内梅罗污染指数

样品 编号	单因子污染指数						均值	综合 污染指数
	Hg	As	Cd	Zn	Cu	Cr		
1	0.07	0.03	7.80	3.38	0.52	0.81	2.10	5.71
2	0.07	0.07	6.40	3.62	0.59	0.83	1.93	4.73
3	0.07	0.03	3.65	2.27	0.33	1.37	1.29	2.74
4	0.03	0.00	4.27	1.12	0.30	1.23	1.16	3.13
5	0.02	0.01	5.60	1.37	0.30	0.90	1.37	4.08
6	0.01	0.04	4.89	1.54	0.72	0.54	1.29	3.58
7	0.02	0.01	0.82	1.30	0.53	0.47	0.53	0.99
8	0.04	0.01	7.00	6.81	0.62	0.64	2.52	5.26
9	0.01	0.01	7.56	1.19	0.81	0.35	1.65	5.47
10	0.10	0.02	10.85	1.30	0.81	0.41	2.25	7.83
11	0.08	0.03	10.50	5.47	0.45	0.21	2.79	7.68
12	0.04	0.02	7.65	2.68	0.36	0.20	1.83	5.56
13	0.21	0.01	5.73	1.52	0.27	0.31	1.34	4.16
14	0.03	0.04	5.99	1.38	3.08	0.19	1.79	4.42
15	0.03	0.02	6.30	2.35	0.37	0.22	1.55	4.59

2.3 土壤中重金属生态风险评价

矿区周边土壤中 6 种重金属的潜在生态风险指数和总潜在生态风险指数如表 4 所示。

根据单项潜在生态风险指数来看,6 种重金属对矿区土壤污染程度为 Cd>Zn>Cu>Cr>Hg>As,土壤中 6 种重金属 Zn、Cu、Cr、Hg、As 元素的单项生态风险指数除 Cd 外其余数值均低于 40,处于轻微生态风险水平;Cd 元素处于中度至强生态风险等级的样品占比高达 93.3%,Cd 重金属由于生态毒性强,含量比其他高毒性重金属含量高,导致出现其生态风险等级较高的现象。由总潜在生态风险结果可知:该矿区土壤 6 种重金属的总潜在生态分析指数

为 30.37~335.83,平均值为 199.53,整体表现为中度生态风险,轻度潜在危险、中度潜在危险和强度潜在危险占比分别为 20%、66.7% 和 13.3%。

表 4 土壤重金属单项潜在生态指数、总潜在生态指数

样品编号	Hg	As	Cd	Zn	Cu	Cr	总潜在生态指数
1	2.90	0.29	234.01	3.38	2.61	1.62	244.80
2	2.62	0.71	192.13	3.62	2.97	1.66	203.71
3	2.85	0.31	109.58	2.27	1.67	2.73	119.41
4	1.13	0.04	128.22	1.12	1.50	2.46	134.47
5	0.73	0.12	168.01	1.37	1.50	1.80	173.52
6	0.52	0.40	146.84	1.54	3.62	1.07	153.99
7	0.70	0.05	24.71	1.30	2.67	0.94	30.37
8	1.62	0.06	209.98	6.81	3.10	1.27	222.83
9	0.55	0.07	226.87	1.19	4.03	0.69	233.41
10	4.06	0.23	325.38	1.30	4.04	0.82	335.83
11	3.25	0.27	315.12	5.47	2.23	0.41	326.75
12	1.79	0.15	229.49	2.68	1.81	0.40	236.31
13	8.54	0.09	171.75	1.52	1.33	0.62	183.85
14	1.35	0.38	179.79	1.38	15.40	0.38	198.69
15	1.09	0.18	189.04	2.35	1.86	0.44	194.96
均值	2.25	0.22	190.06	2.49	3.36	1.15	199.53

3 结论

通过对福泉市矿区土壤中重金属含量分析发现,土壤中 6 种重金属 Hg、As、Cd、Zn、Cu、Cr 的平均含量分别为 0.13 mg/kg、0.67 mg/kg、1.90 mg/kg、651.58 mg/kg、67.12 mg/kg、115.39 mg/kg,重金属主要以 Cd、Zn 累积为主,主要来源于矿区开采和煤炭运输。单因子污染指数和内梅罗综合污染指数评价表明,矿区周边土壤不同程度均受到重金属污染,污染程度从高到底依次为 Cd、Zn、Cu、Cr、Hg、As,大部分样品的综合污染指数达到了重度污染程度,Cd、Zn 是主要的污染元素;潜在生态风险指数显示,周边土壤重金属生态风险整体表现为中度生态风险水平,Cd 对整体生态环境的危害最强。

参考文献【REFERENCES】

[1] 张吴文,陈晓晨,刘斌,等. 济宁市矿区周边农田土壤中铅、镉、砷、汞污染状况及风险评价[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(24):3020-3022.

[2] 李红霞. 清水河流域煤矿区重金属的表生环境特征及潜在修复途径[D]. 北京:北京科技大学,2020.

- [3] 宋玉婷,彭世逞.我国土壤重金属污染状况及其防治对策[J].吉首大学学报(自然科学版),2018,39(5):71-76.
- [4] 郭畔.沈北新区土壤重金属污染特征与风险评价[D].沈阳:沈阳大学,2019.
- [5] 贺强,李慧媛,张永清.我国近十年来土壤重金属污染的相关研究[J].山西师范大学学报(自然科学版),2017,31(2):83-87.
- [6] 邓霞,崔东,王兴磊,等.伊犁煤矿土壤重金属累积对土壤酶活性的影响[J].环境化学,2018,37(7):1554-1564.
- [7] 李榜江,王龙昌,龙明忠,等.贵阳市花溪区煤矿废弃地重金属污染评价[J].贵州农业科学,2014,42(4):130-135.
- [8] 杨艳,吴攀,李学先,等.贵州织金县贯城河上游煤矿区富硒高镉土壤重金属的分布特征及生态风险评价[J].生态学杂志,2018,37(6):1797-1806.
- [9] 庞文品,秦樊鑫,吕亚超,等.贵州兴仁煤矿区农田土壤重金属化学形态及风险评估[J].应用生态学报,2016,27(5):1468-1478.
- [10] 生态环境部.土壤和沉积物 铜、锌、铅、镍、铬的测定 火焰原子吸收分光光度法: HJ 491—2019[S].北京:中国环境出版社,2019.
- [11] 中华人民共和国农业部.土壤质量 总汞、总砷、总铅的测定 原子荧光法 第1部分:土壤中总汞的测定: GB/T 22105.1—2008[S].北京:中国标准出版社,2008.
- [12] 中华人民共和国农业部.土壤质量 总汞、总砷、总铅的测定 原子荧光法 第2部分:土壤中总砷的测定: GB/T 22105.2—2008[S].北京:中国标准出版社,2008.
- [13] 姚世厅,赵峰华,黄勇,等.北京市大台煤矿区土壤重金属污染及风险评价[J].环境科学与技术,2016,39(S2):429-436.
- [14] 顾金峰,朱四喜,刘冬,等.贵州锁黄仓沼泽土壤重金属含量分布特征及污染评价[J].科学技术与工程,2020,20(13):5429-5436.
- [15] 刘硕,吴泉源,曹学江,等.龙口煤矿区土壤重金属污染评价与空间分布特征[J].环境科学,2016,37(1):270-279.
- [16] 全双梅,侯文娟,杨琴,等.西南某煤矿区土壤重金属污染特征及人群健康风险评价[J].环境与健康杂志,2019,36(9):796-801.
- [17] 姚世厅,赵峰华,黄勇,等.北京市大台煤矿区土壤重金属污染及风险评价[J].环境科学与技术,2016,39(S2):429-436.
- [18] 刘军,张成福,孙冬杰,等.草原区煤矿开采对周边旱作农田土壤养分和重金属的影响[J].生态与农村环境学报,2019,35(7):909-916.

收稿日期:2023-03-05;修回日期:2023-03-05

基金项目:国家自然科学基金补助项目(黔研合平台人才[2019]5778-08);贵州省教育厅青年科技人才成长项目([2021]238);贵州省科技厅项目“(黔科合基础[2018]1122,[2019]1252)。

作者简介:赵君(1987-),男,硕士,高级实验师,研究方向:环境分析与治理。

勘误

《酒蒸川穹贵州特色炮制方法的工艺优化》更正说明

本刊于2023年第5期第49-52页刊登的《酒蒸川穹贵州特色炮制方法的工艺优化》(文章编号:1003-6563(2023)05-0049-04)一文,因基金项目编号有误,特此更正!

更改后的基金项目如下:

基金项目:贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(贵中医大创合字[2021]78号),贵州省2022年高等学校教学内容和课程体系改革项目(2022147),贵州中医药大学本科教学质量工程建设项目基金资助(贵中医教学工程合字(2022)05号),2022年贵州省普通本科院校创新创业教育研究课题(2022SCJZW12)。

该文的其它内容保持不变。特此说明。

贵州省都匀市大坪镇马寨村滑坡变形破坏机制及 FLAC^{3D} 稳定性评价^{*}

李 巍¹, 赵 甫^{2▲}, 郑婷婷¹

(¹ 贵州省地震局, 贵州 贵阳 550001; ² 中煤科工集团西安研究院有限公司, 陕西 西安 710077)

摘 要: 以贵州省都匀市大坪镇马寨村滑坡为例, 采用地质调绘、高密度电法物探、钻探、土工试验等综合工程地质勘察方法, 查明马寨滑坡形成的机制、滑坡体的结构和变形特征, 并采用 FLAC^{3D} 数值模拟分析该滑坡体的稳定性, 为下一步进行滑坡工程治理提供了可靠的依据, 也为未来同类型的大型牵引式滑坡分析和治理提供借鉴。

关键词: 堆积层滑坡, 形成机制, 变形特征, FLAC^{3D}, 稳定性

中图分类号: P642.22 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0062-05

Deformation failure mechanism and FLAC^{3D} stability evaluation of Mazhai Village Landslide in Daping Town, Duyun City of Guizhou Province^{*}

LI Wei¹, ZHAO Fu^{2▲}, ZHENG Tingting¹

(¹ Earthquake Administration of Guizhou Province, Guiyang 550001, China; ² CCTEG Xi'an Research Institute Co. Ltd., Xi'an 710077, China)

Abstract: Taking Mazhai Village Landslide in Daping Town, Duyun City of Guizhou Province as an example, this paper used comprehensive engineering geological survey methods such as geological mapping, high-density electrical geophysical prospecting, drilling, and geotechnical testing to find out the formation mechanism, landslide mass structure and deformation characteristics of Mazhai Landslide, and used FLAC^{3D} numerical simulation to analyze the stability of the landslide. This paper provides a reliable basis for the next step of landslide engineering treatment, as well as reference for the analysis and treatment of large-scale traction landslides of the same type.

Keywords: landslide of accumulation layer, formation mechanism, deformation characteristics, FLAC^{3D}, stability

0 引言

在经济全球化深入发展的时代背景下, 国家建设实现了质的飞跃, 在基础建设方面取得了较为显著的成就。随着高速公路工程建设的需要, 经常出现大规模的填方和挖方高边坡, 极易导致施工地区沿线的地质地貌发生改变。特别是在西南岩溶地区, 由于喀斯特分布范围广, 地形崎岖, 地势起伏大, 地质条件复杂, 经常会诱发塌方、泥石流、山体滑坡

等地质灾害。

滑坡作为一种较为严重的地质灾害, 不仅影响了工程项目的施工质量, 还危害了人民群众的生命财产安全。因此, 滑坡问题是山区工程建设中的一个重大工程地质问题。在各类滑坡中又以堆积层滑坡最为发育, 其往往具有如下明显地貌特征, 即后缘常为基岩陡壁, 陡壁下方为一缓坡, 两侧边界为基岩陡壁或冲沟, 前缘坡脚多遭受河流或沟谷水流冲刷形成的^[1-2]。由于大型堆积层滑坡在空间上的分布是不均匀的, 有的地带成群、成片、成带密集发育, 有

的地带零星分布,究其原因多是受断裂构造的展布及组合特征所控制,该类型滑坡是自然界发育最广的一类滑坡,工程中,由于认识不足,经常会导致该类型的滑坡治理工程失效或造成人员财产重大损失^[3-5]。

1 滑坡地质环境概况

1.1 滑坡概况

贵州省都匀市大坪镇马寨村滑坡位于马寨村后山坡上。滑坡平面形态呈倒长舌形,后壁高度超过 50 m,呈一明显的三角面,滑坡前缘覆盖在一级阶地上,剪出口位于村后坡脚。轴向最长约 450 m,最宽约 270 m,总体地势北高南低,前陡中缓后陡(图 1)。



图 1 滑坡全貌图

在滑坡中后部高程 820 ~ 850 m 段有一滑坡缓坡平台,宽约 100 m。该滑坡可以分为两级:后部滑体后缘距路线约 300 m,前部滑体后缘距路线约 70 m。据钻探揭露,后部滑体厚度最厚约 23 m,前部滑体厚度最厚约 26 m。

1.2 地质构造

据区域地质资料,结合地质调绘、高密度电法物探,勘察区发育 4 条断层(图 2)。

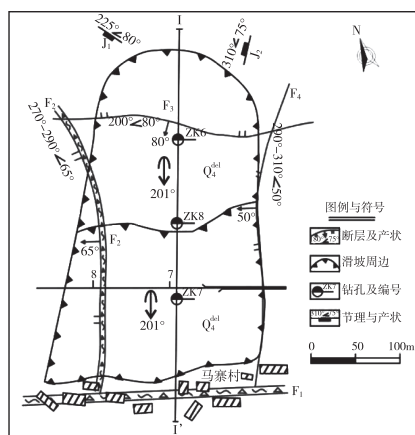


图 2 地质构造图

F_1 断层为区域性断层,位于马寨村,近东西走向,产状不明,断层北侧为泥盆系石英砂岩、泥质粉砂岩、页岩等岩性,南侧为寒武系白云岩。 F_2 断层为根据钻孔资料和高密度电法物探推测而来,走向近南北向,倾向西,倾角约 65° ,断层带宽约 2 ~ 7 m,充填长石砂岩及页岩风化之碎石、亚粘土,断面见褐铁矿,该断层两侧泥盆系岩石产状发生很大变化,东侧 $220^\circ \sim 230^\circ \angle 20^\circ \sim 22^\circ$,西 $285^\circ \sim 295^\circ \angle 25^\circ \sim 35^\circ$ 。 F_3 为根据高密度电法物探推测而来,近东西走向。 F_4 为根据地质调绘推测而来,近南北走向,两侧奥陶系、泥盆系地层明显不整合。滑坡后部泥盆系岩层产状 $220^\circ \sim 230^\circ \angle 20^\circ \sim 22^\circ$,顺向坡,发育两组节理 $225^\circ \angle 80^\circ$ 、 $310^\circ \angle 75^\circ$,岩石被节理切割强烈。

一期构造为 $N45^\circ E \sim S45^\circ W$ 方向单向挤压应力,在其作用下岩层发生褶皱,岩层内形成平行岩层走向的压性断裂构造 J_1 ,滑坡后缘陡坎即沿该组构造发育。

二期构造为 $N63^\circ E$ 呈逆时针转动的构造力偶,在其作用下形成本区规模最大区域性压扭性断裂 F_1 ,该断裂控制了斜坡的临空条件,平行于该断裂在斜坡区形成了次一级断裂 F_3 ,造成斜坡岩体进一步被切割破碎,滑坡上下分级处对应的滑床陡坎走向与 F_3 断裂走向近于一致;垂直于 F_1 方向形成了较为发育的张扭性断裂 F_2 、 F_4 ,该两条断裂分别控制滑坡的右侧及左侧边界。

据地质调绘及钻探揭露,坡体上孤石、块石杂乱分布,最大粒径 2 ~ 3 m,多处渗水,局部地表湿软,滑体物质为石英砂岩块石、长石砂岩及页岩风化之碎石土,较杂乱,但局部岩石保持整体产状,高密度电法亦显示滑体电阻率明显偏低;在路线方向上,东部滑体较薄,为 10 ~ 23 m,西部滑体较厚,为 15 ~ 26 m,这与地层整体倾向西有关。滑带为灰色、蓝灰色、棕黄色碎石、亚粘土,湿软,揉皱强烈,厚 0.5 ~ 1.0 m,个别钻孔见光滑镜面。滑床为泥盆系厚层石英砂岩、泥质粉砂岩、页岩,石英砂岩、泥质粉砂岩岩质坚硬,属硬质岩,页岩岩质软弱,遇水后软化,指甲可滑动。

1.3 水文地质

坡体上有冲沟两条,延伸很远,目前无水。据钻探揭露,路线轴线上的统一水位面深度在 18 ~ 20 m。滑体东段地表局部有水渗出,湿软。当地居民

在坡体上开挖了多处集水井,经管道引导至村中,供全村生活使用,采集的水为第四系松散堆积层孔隙水。据区域水文地质资料,泥盆系砂岩为富水岩性,主要为基岩裂隙水,加之该段构造发育,极有可能存在导水构造,因此地下水丰富。

2 滑坡基本特征

2.1 滑坡规模及形态

该滑坡位于贵州省都匀马寨村后山坡上,纵向呈“前陡、中缓、后陡”的台阶状地貌特点,主滑方向 201° ,轴向最长约 400 m,后部宽约 210 m,前部宽约 270 m,坡体最大厚度约 26 m,平均厚度约 16 m,滑坡总体积约 $157 \times 104 \text{ m}^3$ 。滑体物质主要为石英砂岩块石、长石砂岩及页岩风化之碎石土,较密实,为大型堆积层滑坡。

2.2 滑坡结构特征

滑坡后缘呈一明显的三角面,组成岩性为泥盆系中统(D_2s)石英砂岩、泥质粉砂岩、页岩,后壁底部高程约 880 m,高度超过 50 m,其走向受节理 $J_1: 225^\circ \angle 80^\circ$ 控制。滑坡左侧边界为一沿正断层 F_4 发育的宽缓冲沟,断层近南北走向,倾向西,倾角 50° ,沟内无水;右侧边界为一沿正断层 F_2 发育的宽缓冲沟,断层近南北走向,倾向西,倾角 65° ,沟内无水。

滑坡前缘剪出口掩埋于坡脚的一级阶地之下,该部位发育一近东西走向的区域性断裂 F_1 ,断裂北侧为泥盆系中统(D_2s)石英砂岩、泥质粉砂岩、页岩,南侧为寒武系(ϵ_{2-3})白云岩(图 3)。

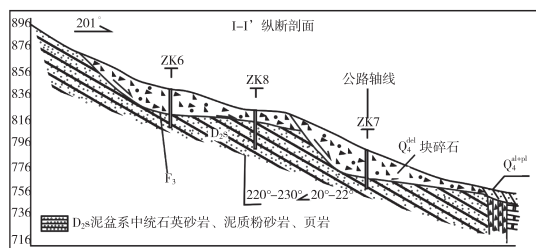


图 3 滑坡剖面图

滑坡中部发育一处滑坡平台,以此平台为界,滑坡纵向分为前、后两级,滑坡分级处界线走向与节理 $225^\circ \angle 80^\circ$ 走向近于平行,后一级滑坡的中后部发育

一走向近东西、倾向南、倾角 80° 的压扭性断层 F_3 (图 3)。

滑床及滑坡后缘山体为泥盆系中统(D_2s)石英砂岩、泥质粉砂岩、页岩,岩层产状 $220^\circ \sim 230^\circ \angle 20^\circ \sim 22^\circ$,顺向坡,岩体内发育两组节理 $J_1: 225^\circ \angle 80^\circ$ 、 $J_2: 310^\circ \angle 75^\circ$ (图 2)。

3 滑坡变形特征

马寨村滑坡是一大型牵引式滑坡,受断层等地质构造活动的影响,泥盆系岩石节理发育、破碎,地层产状局部发生变化,在该段形成顺向坡。受气候、持续强降雨等因素的影响,岩石发生顺层滑动、滑塌,堆积在侵蚀平台上(标高约 815 m,与附近侵蚀平台高程一致),此为一级滑体。之后,前缘坡体由于临空面较高,再次发生了滑动,堆积在一级阶地上,此为二级滑体。该滑坡的形成成为地层结构、地层岩性、水等外界因素综合作用的结果。

4 滑坡稳定性模拟分析

4.1 模型建立

计算模型采用 FLAC^{3D} 模型,沿边坡横向为 x 方向,竖直方向为 y 方向。前后左右边界约束相应法向方向位移,底部边界约束 z 方向位移,顶部边界为自由应力面,本次计算只考虑重力场,不考虑构造应力。根据岩土体分布特征建立计算模型,坐标原点取边坡左下角处,如图 4 所示,模型总高度为 200 m,横向长度 580 m。

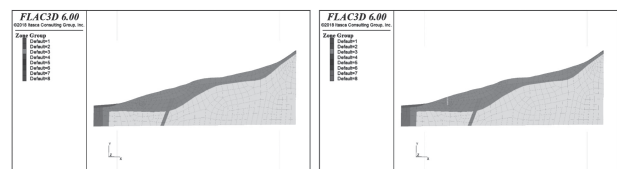


图 4 建立的边坡 FLAC 计算模型及网格单元划分

计算模型根据岩土体位置分布不同、物理力学参数不同,分为 6 块(图 4),具体参数见表 1。模型计算范围为 $200 \times 580 \text{ m}^2$,模型采用 2397 个平面实体单元、2187 个节点,建立的 FLAC^{3D} 模型如图 4 所示。边坡采用 FLAC 强度折减法进行计算分析。

4.2 计算参数的选取

对本边坡岩体力学参数进行计算取值,其中边坡土体采用摩尔库伦弹塑性本构模型,抗滑桩加固结构体采用弹性本构模型^[4],具体参数取值见表 1。

表 1 边坡计算采用的岩土体物理力学参数

类别	天然密度 /(g/cm ³)	压缩模量 E/MPa	泊松比 μ	降雨抗剪强度 (饱和)		抗拉强度 /kPa
				ϕ'	c'/kPa	
边坡体	1.95	1.0	0.28	16	10	0.1
坡脚抗滑桩	2.40	5.0	0.25	弹性本构		

4.3 稳定性分析

为了得到该边坡在该加固方案下的稳定性评价,计算按不加固及加固方案两种工况下的稳定性计算。

(1)边坡在任何不加固措施条件下(自然)的计算结果

计算得到的边坡在不加固条件下的安全系数及塑性区如图 5 所示。

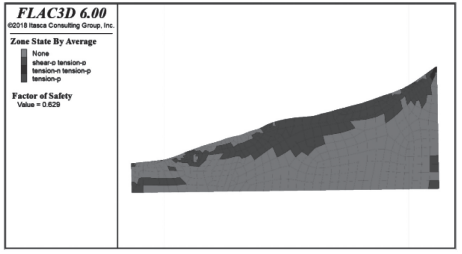


图 5 边坡在任何不加固条件下的安全系数

在不加固条件下,计算所得的边坡安全系数为 0.629,说明边坡整体在连续降雨岩土饱和状态下极容易失稳,在不作加固时是不稳定的。工程中一般认为安全系数取值在 1.2 ~ 1.3 的边坡是安全的。坡体土体滑动破坏区在坡面及浅层严重贯通分布,坡面大部分单元被剪坏及拉坏,沿着坡体浅部大面积贯通,与边坡剪最大应变增量分布形态一致形成滑移面,边坡整体性极不安全,需要做加固方案强化稳定要求。

在不加固情况下,该边坡的最大变形位于坡顶,从坡底剪出,最大位移为 592.07 mm,边坡计算得到的最大拉应力达到 0.097 MPa,基本在坡顶边界剪出口大范围分布,坡面受力非常不利,若不加固,滑

坡必然发生。

(2)边坡在加固方案(坡脚抗滑桩设置)加固条件下的计算结果

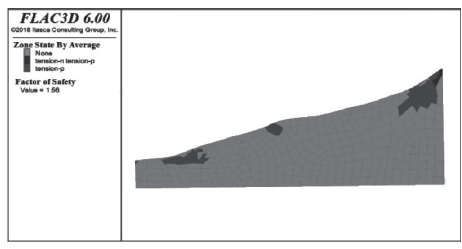


图 6 边坡在加固方案加固(坡脚抗滑桩)条件下的安全系数

计算得到的边坡在加固方案(坡脚设置抗滑桩)加固条件下的安全系数及塑性区如图 6 所示,在坡脚抗滑桩加固条件下,计算所得的边坡安全系数为 1.56,说明边坡在加固措施治理后是稳定的,由于坡脚抗滑桩加固,阻断了最后块体的剪出口滑移路线,边坡要沿着更深坡内深度滑动才能失稳,因此失稳更加困难,边坡稳定性得到增加。坡体土体塑性破坏仅在表部一定范围内发生且未有贯通形成连续滑动面,最大剪应变分布范围较未加固时更小,因此更难失稳,边坡安全性好,如图 7 所示。在加固方案(坡脚抗滑桩)加固条件下,该边坡的最大变形位于坡顶,从坡底剪出,土体单元主要零星分布于坡体表面,主要是被剪坏和拉坏,计算得到的最大位移为 40.04 mm,边坡计算得到的最大拉应力为 0.078 MPa,基本在坡面边界面小范围零星分布,坡面受力与不加固情况相比,得到大大改善,边坡稳定性增强。

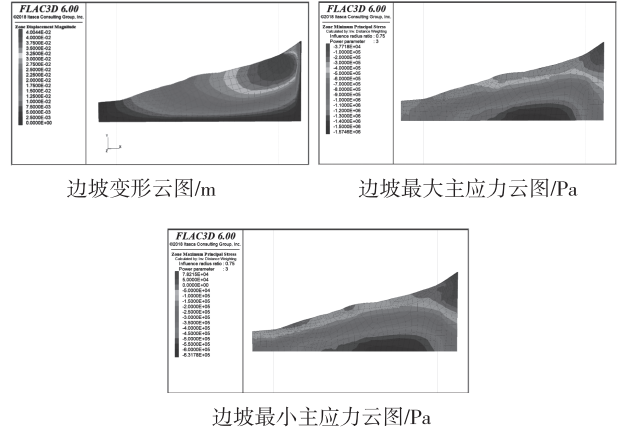


图 7 边坡在加固方案加固条件下(坡脚抗滑桩)的最大变形及最大主应力

自来水厂精准加氯初步探索

魏连通^{1,2}, 李前峰^{1,2}, 张 航^{1,2}, 谢 健^{1,2}, 杨少博^{1,2}, 卢 志^{1,2}

(¹ 国家城市供水水质监测网贵阳监测站, 贵州 贵阳 550001; ² 贵州筑水环境监测有限公司, 贵州 贵阳 550001)

摘 要: 消毒是净水工艺中至关重要的环节, 消毒剂过多或过少都会带来不好的结果。本文围绕原水、沉后水精准加氯, 初步绘制出加氯量与余氯的曲线, 根据曲线计算出的理论值与实测值相比基本一致。精准加氯不仅可以解决水中消毒剂忽高忽低造成浪费, 也能保证水质各项指标控制在规定范围内。加氯量与余氯曲线能够对净水工艺中水厂精准加氯起到指导作用。

关键词: 次氯酸钠, 精准加氯, 消毒

中图分类号: TS254 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-6563(2024)02-0066-04

Preliminary exploration of precise chlorination in waterworks

WEI Liantong^{1,2}, LI Qianfeng^{1,2}, ZHANG Hang^{1,2}, XIE Jian^{1,2}, YANG Shaobo^{1,2}, LU Zhi^{1,2}

(¹ Guiyang Monitoring Station of National Urban Water Quality Monitoring Network, Guiyang 550001, China; ² Guizhou Zhushui Environmental Monitoring Co. Ltd., Guiyang 550001, China)

Abstract: Disinfection is a crucial link in water purification process, and too much or too little disinfectant will bring bad results. In this paper, the curves of the chlorination amount and the residual chlorine in raw water and settled water are drawn, and the theoretical values calculated by the curves are in accord with the measured values.

5 结论

(1) 马寨村滑坡是一大型牵引式滑坡, 分析认为该滑坡是受地质构造、地层结构岩性、水等外界因素综合影响形成, 目前该滑坡是稳定的, 工程状态下也是稳定的。

(2) 大型堆积层滑坡边界及其坡体内部分级界线, 受断裂构造控制^[5]; 这一特点有利于滑坡的早期识别, 是未来研究重点之一。

(3) 通过 FLAC^{3D} 数值模拟分析, 断裂结构对大型堆积层滑坡的发生往往起到促进作用, 深入研究该问题, 有利于确定合理、科学的防治措施。

参考文献【REFERENCES】

[1] 王恭先, 徐俊龄, 刘光代, 等. 滑坡学与滑坡防治技术

[M]. 北京: 中国铁道出版社, 2004.

[2] 王恭先. 滑坡学与滑坡防治技术文集[M]. 北京: 人民交通出版社, 2010.

[3] 王恭先, 马惠民, 王红兵. 大型复杂滑坡与高边坡变形破坏防治理论与实践[M]. 北京: 人民交通出版社, 2016.

[4] 徐邦栋. 滑坡分析与防治[M]. 北京: 中国铁道出版社, 2001.

[5] 赵甫. 断裂构造对大型堆积层滑坡的约束控制作用研究[J]. 山西建筑, 2020(7): 74-76.

收稿日期: 2023-02-02; 修回日期: 2023-02-18

基金项目: 贵州省科技计划项目“基于惯导技术的崩塌滚石运动特征研究”(黔科合基础-ZK[2022]一般 075)。

作者简介: 李 巍(1980-), 男, 高级工程师, 硕士研究生, 长期从事工程地质和地震地质灾害方面的科研工作。

▲通讯作者: 赵 甫(1980-), 男, 高级工程师, 大学学士, 注册土木工程师(岩土), 主要从事工程地质灾害方面的科研工作。

Precise chlorination can not only solve the waste caused by excessive or insufficient disinfectant in water, but also ensure the water quality indicators within the titration range. The curves of the chlorination amount and the residual chlorine can guide the precise chlorination in waterworks.

Keywords: sodium hypochlorite, precise chlorination, disinfection

消毒是净水工艺中重要的一个环节,能消灭水体中的细菌等微生物,能阻止传染病通过水体的传播,关系到饮用水的安全问题。常规的消毒方式有氯消毒、臭氧消毒、二氧化氯消毒、紫外线消毒等,不同的消毒方式各有优缺点,要根据水源情况、水厂工艺等确定消毒方式^[1]。消毒工艺虽然保证了饮用水的安全,但是会影响自来水的口感,通过精准加氯可以解决水中余氯过高等问题,既能确保微生物合格,也能减少三卤甲烷、亚硝酸盐等消毒副产物的含量^[2]。作为相对于液氯和二氧化氯更为安全的氯基消毒剂,次氯酸钠溶液在饮用水消毒领域得到推广,其用量大,具有易氧化等不稳定性,因而其制造、储存和使用需要严格的管控^[3]。次氯酸钠稳定性较差,不宜长时间储存,其不稳定性主要表现在自然分解、加热分解、光化学分解、pH 值低引起的分解等^[4-5]。了解使用次氯酸钠消毒的优缺点,可合理使用次氯酸钠消毒。本文研究通过控制加氯量来将余氯控制在一定范围内,既保证饮用水的口感,也能保证微生物指标、降低消毒副产物。

1 实验用品

1.1 试剂

不同批次成品次氯酸钠溶液、聚合氯化铝、DPD。

1.2 仪器

玻璃烧杯、混凝搅拌器、余氯测定仪。

2 探索方法

2.1 纯水加氯探索

纯水加氯的目的是研究在没有消耗消毒剂的水体环境中是否可以控制水中的消毒剂的含量,对精准加氯进行初步的探索。

将已知浓度的次氯酸钠溶液稀释数倍,作为次

氯酸钠稀释液;然后取 8 个 1 L 大烧杯中分别加入 1 L 纯水;然后每个烧杯依次加入 5 mL、10 mL、20 mL、30 mL、50 mL、70 mL、90 mL、100 mL 的次氯酸钠稀释液,用玻璃棒搅拌均匀后检测每个烧杯中的余氯。最后为验证纯水加氯曲线是否可为加氯提供指导时,分别取次氯酸钠稀释液 25 mL、65 mL 加入到 1 L 纯水中搅拌均匀,测量余氯。

2.2 原水静置耗氯量实验

取 1 L 某水厂的原水于 1 L 试剂瓶中,向试剂瓶中加入一定量的次氯酸钠稀释液,搅拌均匀后将试剂瓶盖好,置于试验台上,每隔一段时间后测量水中的余氯的含量。通过检测余氯可以得到该原水的耗氯量。

2.3 原水的耗氯曲线实验

取次氯酸钠成品稀释数倍后用于后面的实验。取 7 个 1 L 大烧杯中分别加入 1 L 原水,然后每个烧杯依次加入 4 mL、6 mL、8 mL、10 mL、12 mL、15 mL、17 mL 的次氯酸钠稀释液,用玻璃棒搅拌均匀,分别在 30 min、60 min、120 min 后检测每个烧杯中的余氯。通过检测余氯的浓度绘制出以加入次氯酸钠稀释液体积为横坐标、以余氯为纵坐标的曲线。每升原水中加入 9 mL 稀释液后测其余氯与理论值。

2.4 沉后水的耗氯曲线实验

沉后水的耗氯实验首先要模拟水厂处理工艺,将原水通过混凝实验得到沉后水,取沉后水的上清液继续耗氯实验。

取次氯酸钠成品稀释数倍后作为次氯酸钠稀释液。取 7 个 1 L 大烧杯中分别加入 1 L 沉后水,然后每个烧杯依次加入 5 mL、7 mL、9 mL、11 mL、13 mL、15 mL、17 mL 的次氯酸钠稀释液,用玻璃棒搅拌均匀,分别在 30 min、60 min、120 min 后检测每个烧杯中的余氯。绘制以加入次氯酸钠稀释液体积为横坐标、以余氯为纵坐标的曲线。每升沉后水中加 9.5 mL 与 12.1 mL 稀释液的余氯与理论值。

3 结果分析

3.1 纯水加氯

纯水中没有耗氯物质,理论上加入的次氯酸钠并没有被水中的杂质消耗,而是全都转化成可检测的余氯。通过以上数据可以绘制出一条以加入次氯酸钠体积为横坐标、以余氯为纵坐标的曲线。在验证纯水加氯曲线的指导作用时,加入 25 mL 次氯酸钠稀释液,测得余氯为 0.58 mg/L,通过线性方程得到的理论余氯浓度为 0.52 mg/L;加入 65 mL 次氯酸钠稀释液,测得余氯为 1.43 mg/L,通过线性方程得到的理论余氯浓度为 1.36 mg/L。两组验证实验中实际测得的数值与计算得到的理论数值存在一点误差,但是这些误差是可以接受的。在纯水中加氯是精准加氯的初步探索,对加氯有指导作用。

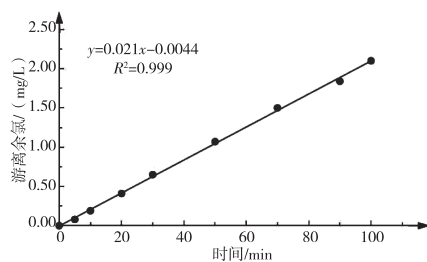


图 1 纯水加氯曲线

3.2 原水静置耗氯量实验

原水静置耗氯实验是一个静态的实验过程,模拟的是水厂生产中原水消耗消毒剂的最大量,由于实验是从开始到结束几乎处于静止状态,所以次氯酸钠与水中杂质的反应相对慢、次氯酸钠的消耗相对缓慢。通过原水的耗氯量实验,从实验数据得到该水厂原水的耗氯量进行到 105 min 时趋于稳定,耗氯量大约为 1.00 mg/L。

3.3 原水耗氯曲线实验

原水的耗氯实验过程虽然与实际生产过程一样,但是总体的过程大体一致。通过以上三组实验数据可以得到三条关于加入次氯酸钠体积与余氯变化的曲线(图 3)。由图 3 看出,随着时间的增加,截距在不断的向下移动,但是曲线的斜率基本保持不变;说明水中的杂质消耗次氯酸钠的速度基本一致,

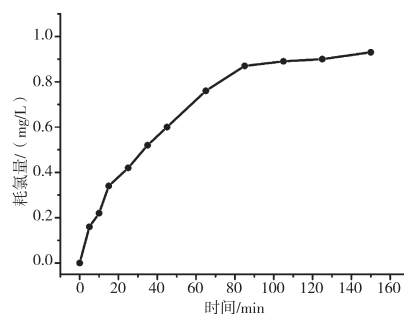


图 2 原水静置耗氯量

但是随着时间的变化原水中的次氯酸钠的含量是在减少的。通过加入次氯酸钠稀释液的体积来计算在 120 min 时原水的耗氯量约为 1.10 mg/L,比静置耗氯量实验得到的实验结果略大。原因主要有两点:原水静置实验加入次氯酸钠后搅拌均匀的过程中已经有部分被消耗掉;再者原水静置实验是在接近密闭的试剂瓶中进行的,实验过程中减少了因时间过长对次氯酸钠的分解。

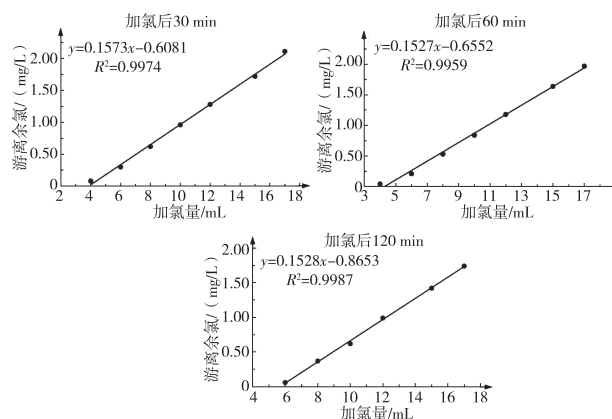


图 3 原水不同时间加氯量与余氯曲线

在原水中加入 9 mL 次氯酸钠稀释液后,不同时间计算的理论与实测值对比见表 1。

表 1 原水加氯不同时间理论与实测值

项目	加氯量/mL	30 min /(mg/L)	60 min /(mg/L)	120 min /(mg/L)
理论值	9.0	0.81	0.72	0.51
实测值		0.78	0.70	0.48

3.4 沉后水耗氯曲线实验

沉后水的耗氯实验与原水的耗氯实验相比较,可以绘制出大体相同的三条曲线(图 4)。由图 4 看出,随着时间的增加,截距也是在不断的向下移动,

曲线的斜率基本保持不变;说明水中的杂质消耗次氯酸钠的速度基本一致,但是随着时间的变化原水中的次氯酸钠的含量是在减少的。与原水的耗氯实验曲线相比,斜率大致相同;由于两次使用的次氯酸钠稀释液浓度不一样,原水的截距要比沉后水的截距略低。通过加入次氯酸钠稀释液的体积来计算在 120 min 时沉后水的耗氯量约为 1.00 mg/L,与原水耗氯实验中耗氯量 1.10 mg/L 的略低一点。可以认为混凝沉淀吸附了少量的耗氯物质,但绝大多数还是留在了水体中。通过耗氯曲线的制作可以认为理论的加氯点在原水处还是在沉后差别不是很大。

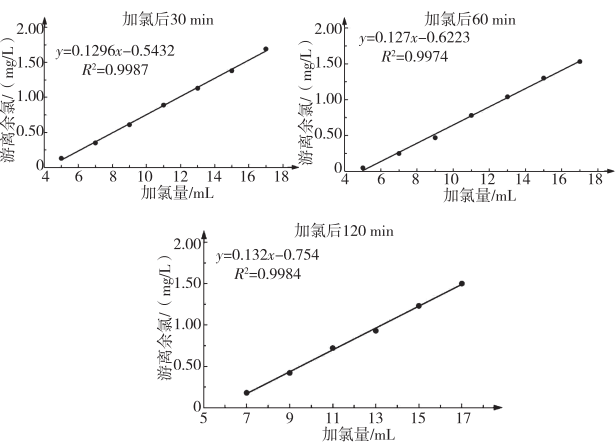


图 4 沉后水不同时间加氯量与余氯曲线

通过绘制的曲线计算,要得到余氯为 0.50 mg/L 与 0.85 mg/L 时,需要每升沉后水中加入的次氯酸钠稀释液的体积为 9.5 mL 与 12.1 mL。对两个烧杯的余氯的实测值与通过曲线计算的理论值的结果见表 2。通过验证沉后水的耗氯曲线,得到的检测结果与理论值基本一致,沉后水精准加氯是可行的,制作耗氯曲线对水厂加氯具有指导作用。

表 2 沉后水加氯不同时间理论值与实测值

项目	加氯量/mL	30 min	60 min	120 min
		/(mg/L)	/(mg/L)	/(mg/L)
理论值	9.5	0.69	0.58	0.50
实测值		0.73	0.60	0.50
理论值	12.1	1.02	0.91	0.84
实测值		1.05	0.99	0.86

4 结论

经过对纯水、原水、沉后水加氯后的试验可以制作出一条加氯量与余氯的曲线,并且能通过曲线进行预测加氯后的余氯浓度。反过来,若要控制水中余氯在一定范围内,可以计算添加次氯酸钠的添加量。原水、沉后水加氯实验对于先加氯还是先混凝沉淀问题也有初步结论,混凝沉淀并不会将水中有机物等耗氯物质去除。通过加氯实验的初步探索,可以认为精准加氯实验的可行性是有依据的,目前说的精准加氯只是控制在一定范围内的精准,这可以解决余氯过高带来的口感问题,也能保证出水的安全问题。只要进一步优化实验中次氯酸钠在不同温度下的损耗量就可以得到更为详细的数据,可以在不同季节时用不同的加氯方案,这种方案对水厂预加氯也同样适用。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 陈国光,朱慧峰,钱静汝. 消毒方式及消毒副产物控制研究[J]. 给水排水,2014,40(10):9-13.
- [2] 陈国光. 精准加氯,降低消毒副产物,改善自来水口感[J]. 给水排水,2019,45(9):9-12.
- [3] 陈宏源,赵奇特,张凯风. 次氯酸钠用于饮用水消毒时副产物风险和控制[J]. 中国给水排水,2021,37(20):34-40.
- [4] 邵黎歌. 次氯酸钠的分解特性及提高其稳定性的途径[J]. 氯碱工业,1997(4):21-24.
- [5] 张晶. 关于城市自来水供水水厂消毒剂次氯酸钠溶液的研究[J]. 环境与可持续发展,2017,42(5):84-85.

收稿日期:2023-02-05;修回日期:2023-02-05

作者简介:魏连通,男,硕士研究生,工程师,主要从事水质监测工作。

两种氨氮在线分析方法的质控结果及影响因素^{*}

薛京洲¹, 何仁江^{2,3}, 龙小兰^{1▲}

(¹ 四川省泸州生态环境监测中心站, 四川 泸州 646000; ² 环境健康效应及风险评估泸州市重点实验室, 四川 泸州 646000; ³ 西南医科大学公共卫生学院, 四川 泸州 646000)

摘要: 选用 2023 年泸州市 4 个水质自动站的氨氮在线分析仪质控数据, 分析了水杨酸分光光度法和氨气敏电极法两种方法的准确性和稳定性以及影响因素。结果表明, 水杨酸分光光度法的准确性和稳定性较好, 但抗浊度干扰能力较弱, 应严格执行水样预处理措施, 加强仪器日常清洗维护; 氨气敏电极法的线性范围和抗浊度干扰能力较好, 但受半透膜的质量、电解质的浓度、加热温度的波动及电极本身的老化程度的影响, 系统误差较大, 应定期对仪器检查并及时更换耗材。

关键词: 氨氮, 水杨酸分光光度法, 氨气敏电极法, 地表水自动监测

中图分类号: X831 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-6563 (2024) 02-0070-04

Quality control results and influencing factors of two online analysis methods for ammonia nitrogen^{*}

XUE Jingzhou¹, HE Renjiang^{2,3}, LONG Xiaolan^{1▲}

(¹ Luzhou Ecological and Environmental Monitoring Central Station of Sichuan Province, Luzhou 646000, China; ² Luzhou Key Laboratory of Environmental Health Effects and Risk Assessment, Luzhou 646000, China; ³ School of Public Health, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: This article uses the quality control data of the ammonia nitrogen online analyzers in four automatic water quality stations in Luzhou City in 2023 to analyze the accuracy, stability and influencing factors of salicylic acid spectrophotometric method and ammonia-sensitive electrode method. The results show that the salicylic acid spectrophotometric method has good accuracy and stability, but its ability to resist turbidity interference is weak. Water sample pretreatment measures should be strictly implemented and daily cleaning and maintenance of the instrument should be strengthened. The linear range and anti-turbidity interference ability of the ammonia-sensitive electrode method are good, but the system error is large due to the quality of the semipermeable membrane, the concentration of the electrolyte, the fluctuation of the heating temperature and the aging of the electrode. The instrument should be checked regularly and consumables should be replaced in time.

Keywords: ammonia nitrogen, salicylic acid spectrophotometric method, ammonia-sensitive electrode method, surface water automatic monitoring

地表水水质监测在保护人类健康、维护生态平衡和促进可持续发展方面发挥着越来越重要的作用。环境监测可以及早发现并处理污染源, 防止水体受到污染, 减少对环境的负面影响。通过水环境监测, 可以提供所需的基础性数据, 并且为水环境的

治理提供可靠依据^[1]。按照《“十四五”国家地表水监测及评价方案(试行)》要求, “十四五”国家地表水环境质量监测网断面评价指标为“5+X”, 即: pH 值、溶解氧、高锰酸盐指数、氨氮、总磷等 5 项基本指标及该断面的“X”特征指标。氨氮作为其中一项基

本指标,一直受到人们的关注。

根据相关学术研究资料可以发现,水环境中的氨氮主要来源于生活污水中的含氮有机物以及含氮有机物经过氨化菌分解生成的氨,其次是来源于工业废水和化学肥料^[2]。水体中若含有高浓度的氨氮,将对水生生物带来毒害,主要源于非离子氨。由于氨存在硝化过程,水中高浓度的氨氮可能导致亚硝酸盐的生成和积累,甚至对人体健康造成潜在威胁。因此,有必要进行水环境中氨氮的监测,并了解其含量及变化,以判断水体是否受到污染。对于在线监测而言,结合监测原理,主要有氨气敏电极法、滴定法、纳氏试剂分光光度法、水杨酸分光光度法和铵离子选择电极法等^[3]。其中水杨酸分光光度法和氨气敏电极法适合测量氨氮浓度较低的地表水,也是国家和省级地表水自动监测站最常用的在线分析方法。本文选取 4 个地表水自动监测站 2023 年连续一年的质控数据,对比和分析了水杨酸分光光度法和氨气敏电极法的准确性和稳定性以及影响因素,为氨氮在线监测仪的日常维护管理提供帮助。

1 监测原理和质控测试方式

1.1 水杨酸分光光度法

水杨酸分光光度法原理为在亚硝基铁氰化钠存在下,氨氮在碱性溶液中与水杨酸盐和次氯酸离子反应生成蓝色化合物,其色度与氨氮含量成正比;于波长 660 nm 处测量吸光度,通过与标准曲线的比对,计算求得氨氮浓度值。

1.2 氨气敏电极法

氨气敏电极法原理为在样品中加入 NaOH 溶液,充分混合均匀,调节样品的 pH>12,这时所有的铵离子都转换成气态的氨氮,此外,加入络合剂(如 EDTA)调节样品,防止生成钙盐沉淀。游离态的氨气透过一层半透膜(材质 Teflon),进入到离子电极的内部,参与化学反应,改变了电极内部电解液的 pH 值,pH 值的变化量与氨氮的浓度成线性相关,由电极感测出来,再由主机换算成氨氮的浓度。

1.3 质控测试方法

为尽量使本研究的比对具有代表性,本文选用了 4 个水质自动站的氨氮在线分析数据。其中点位

A 和点位 B 水质自动站氨氮型号为中兴 C310,分析方法为水杨酸分光光度法;点位 C 和点位 D 水质自动站氨氮型号为 WTW,分析方法为氨气敏电极法。质控测试方法包括日质控和月质控,具体测试方法和日质控时间设置见表 1 和图 1。

表 1 质控测试的具体方法

质控方法	质控项目	具体方法	质控合格要求
日质控	零点核查	监测仪器测试浓度为跨度值 0 ~ 20% 左右的标准溶液	绝对误差 $\leq \pm 0.2\text{mg/L}$
	24 小时零点漂移	监测仪器以 24 小时为周期,测试浓度为跨度值 0 ~ 20% 左右的标准溶液,仪器指示值在 24 小时前后的变化	相对误差 $\leq \pm 5\%$
	跨度核查	监测仪器测试浓度为跨度值 20% ~ 80% 左右的标准溶液	相对误差 $\leq \pm 10\%$
	24 小时跨度漂移	监测仪器以 24 小时为周期,测试浓度为跨度值 20% ~ 80% 左右的标准溶液,仪器指示值在 24 小时前后的变化	相对误差 $\leq \pm 10\%$
月质控	多点线性	水质自动分析仪依次测试均匀覆盖跨度范围内的 4 个浓度的标准溶液,根据测试结果进行线性拟合	$r \geq 0.98$
	加标回收	仪器进行一次实际水样测定后,对同一样品加入一定量的标准溶液,仪器测试加标后样品,以加标前后水样的测定值变化计算回收率	80% ~ 120%
	实际水样比对	自动监测系统采水时,在站房内人工采集源水,经预处理后取上清液送实验室手工分析,计算自动监测的结果相对于实验室手工分析结果的误差	自动监测结果和实验室分析结果均低于地表水 II 限值,认定比对实验结果合格。本研究仅统计两者绝对误差

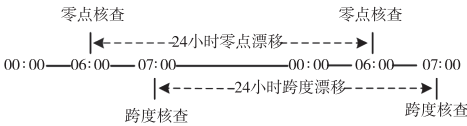


图 1 24 小时零点漂移和跨度漂移检测方法示例

2 结果和讨论

2.1 日质控结果分析

2023 年,4 个水站日质控测试天数均在 360 天以上,统计结果具有较好的代表性,测试结果见表 2

和图 2、图 3。由表 2 可以看出,采用水杨酸分光光度法的点位 A 和点位 B 水站零点核查和 24 小时零点漂移合格率均为 100%,跨度核查合格率分别为 98.6% 和 99.7%,24 小时跨度漂移合格率分别为 99.2% 和 100%,而氨气敏电极法各项测试合格率均未达到 100%,跨度核查合格率甚至低于 95%。由图 2 和图 3 可以看出,水杨酸分光光度法的零点核查绝对误差全年均在 $\pm 0.1\text{ mg/L}$ 的范围内,跨度核查的相对误差大部分在 $\pm 10\%$ 的范围内,监测数据波动较小;氨气敏电极法的零点核查和跨度核查结果波动范围较大,零点核查结果表现为短时间内连续升高,如果未及时维护设备就会质控不合格,跨度核查结果波动明显变大,大约 30 天到 60 天就会出现一个质控不合格的异常值,反映出该方法系统误差较大,需定期开展日常维护保养。

表 2 两种不同氨氮在线分析方法的日质控结果比较

监测方法	水质自动站	零点核查		24 小时零点漂移		跨度核查		24 小时跨度漂移	
		合格率	绝对误差范围	合格率	相对误差范围	合格率	相对误差范围	合格率	相对误差范围
		/%	/(mg/L)	/%	/%	/%	/%	/%	/%
水杨酸分光光度法	点位 A	100	-0.02~0.05	100	-4.0~4.0	98.6	-12.0~14.0	99.2	-5.0~12.0
	点位 B	100	-0.01~0.06	100	-5.0~2.0	99.7	-12.0~4.0	100	-3.0~7.0
氨气敏电极法	点位 C	99.7	0.02~0.23	99.7	-3.0~14.0	93.4	-77.5~29.0	95.6	-63.0~58.0
	点位 D	99.5	0.04~0.48	98.6	-4.0~33.0	92.7	-77.5~22.5	96.7	-60.0~15.0

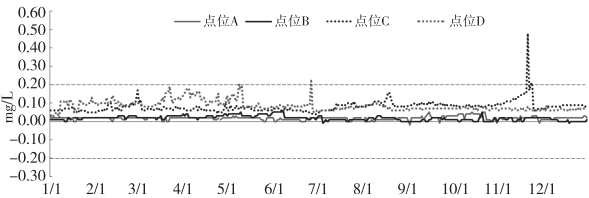


图 2 2023 年 4 个氨氮在线分析仪每日零点核查结果

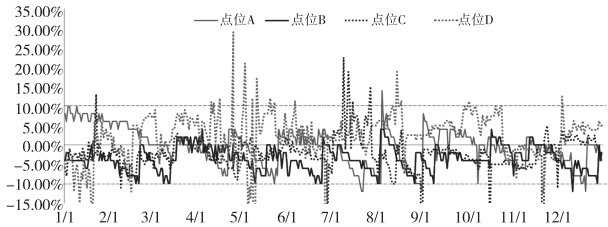


图 3 2023 年 4 个氨氮在线分析仪每日跨度核查结果

通过日核查结果的比较,对于每天的空白样品和标准溶液测试,水杨酸分光光度法的准确性和稳定性明显优于氨气敏电极法。从原理不难看出,水杨酸分光光度法是基于光的物理性质,利用水样中

氨氮与水杨酸反应生成的化合物在特定波长下的光吸收来测定氨氮浓度,这种方法具有高灵敏度和较低的检测限。氨气敏电极法则通过氨气与电极表面发生反应改变电极电位来测量氨气浓度,氨气敏电极性能下降、半透膜破损、电解质浓度的变化、加热温度的波动、蠕动泵管的磨损等因素都可能导致测量结果的异常波动。查阅水质自动站运维记录发现,水杨酸分光光度法仪器维护量较少且很少出现故障,而氨气敏电极法的仪器经常需要更换泵管、半透膜、电解液甚至整个电极,整体故障率高于水杨酸分光光度法仪器。

2.2 月质控结果分析

2023 年 4 个水质自动监测站每月均开展了月质控测试,测试结果统计见表 3。从表 3 可知,在多点线性测试中,采用水杨酸分光光度法的点位 A 和点位 B 水质自动站多点线性一次性通过率分别为 75.0% 和 91.7%,相关系数范围分别为 0.952~1 和 0.989~1,对比表明氨气敏电极法多点线性一次性通过率和线性范围整体上较好。加标回收测试中,水杨酸分光光度法一次性通过率分别为 83.3% 和 75.0%,回收率范围分别为 42%~120.6% 和 29.9%~145.8%,而采用氨气敏电极法的两个水质自动监测站加标回收合格率均为 100%。实际水样比对测试中,4 个水质自动站合格率均为 100%,采用自动监测结果与实验室分析结果的绝对误差比较,氨气敏电极法的实际水样比对准确度优于水杨酸分光光度法。

表 3 两种不同氨氮在线分析方法的月质控结果比较

监测方法	水质自动站	多点线性		加标回收		实际水样比对	
		一次性通过率	相关系数范围	一次性通过率	回收率范围	一次性通过率	绝对误差范围
		/%		/%	/%	/%	/(mg/L)
水杨酸分光光度法	点位 A	75.0	0.952~1	83.3	42.0~120.6	100	-0.29~-0.03
	点位 B	91.7	0.989~1	75.0	29.9~145.8	100	-0.12~-0.02
氨气敏电极法	点位 C	91.7	0.993~1	100	95.6~117.1	100	-0.02~-0.13
	点位 D	83.3	0.991~1	100	90~103.4	100	-0.05~0.07

注:线性测试时某单点浓度结果不合格会中止测试,此表中相关系数范围为合格线性测试结果的线性范围。

综合各项月质控测试结果,氨气敏电极法在月质控的各项测试中,准确性整体优于水杨酸分光光度法。结合两种方法的原理和运维记录分析,水杨酸分光光度法是基于朗伯-比尔定律的光学方法,

而氨气敏电极法是基于能斯特方程的电化学方法,多点线性的性能除取决于校准溶液浓度的选择外,还与两种原理本身的线性范围有关。对比结果表明,对于氨氮在线测试电化学方法的线性较好。水杨酸分光光度法基于的朗伯比尔定律适用于比光波长小得多的颗粒,而在实际水样中,或多或少存在泥沙、藻类等各种悬浮物,造成光的散射或折射,因此在加标回收和实际水样比对测试中,水杨酸分光光度法整体性能较差。

3 结论

3.1 日质控

通过两种氨氮在线监测方法的日质控数据比较,水杨酸分光光度法是一种成熟的光物理方法,具有高灵敏度和较低的检测限,空白测试和标准溶液测试的准确性和稳定性均明显优于氨气敏电极法,氨气敏电极法是一种膜选择和电化学结合的间接分析方法,其准确性和稳定性受半透膜的质量、电解质的浓度、加热温度的波动及电极本身的老化程度的影响,系统误差较大。从统计结果看,氨气敏电极法日核查结果约一周左右出现一次小波动,30 天到 60 天出现一次大波动,因此建议每周巡检时对氨氮在线仪器进行系统排查和蠕动泵管切换,更换半透膜和电解液的频次不应超过 30 天,对连续的监测结果异常情况,考虑直接更换电极。

3.2 月质控

通过两种氨氮在线监测方法的月质控数据比较,在运维到位的情况下,氨气敏电极法的线性性能优于水杨酸分光光度法,而在涉及实际水样的加标

回收和水样比对的测试中,因实际水样中或多或少存在泥沙、藻类等悬浮物,造成光的散射或折射,对基于朗伯比尔定律的水杨酸分光光度法的准确性存在一定干扰,浊度较高时准确性较氨气敏电极法差。因此水杨酸分光光度法在高浊度时应严格按照“一站一策”的相关规定,做好水样沉淀等预处理工作,并加大对管路、比色皿的清洗频次。

3.3 对比结果

两种方法的性能指标均适用于氨氮水质在线监测,其中水杨酸分光光度法的准确性和稳定性较好,但抗浊度干扰能力较弱,应严格执行水样预处理措施,加强仪器日常清洗维护;氨气敏电极法线性和抗浊度干扰能力较好,但受半透膜的质量、电解质的浓度、加热温度的波动及电极本身的老化程度的影响,系统误差较大,应定期对仪器检查并及时更换耗材。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 赵铭. 水环境监测中氨氮分析的几种不同方法探讨[J]. 皮革制作与环保科技, 2021, 2(13): 20-21.
- [2] 胡晓云, 张慧俐. 地表水环境监测中的质量控制措施分析——以氨氮检测为例[J]. 广东化工, 2019, 46(3): 153-155.
- [3] 孙瑞. 氨氮在线监测与实验室国家标准方法比对实验[J]. 分析与测试, 2023, 43(2): 46-47.

收稿日期: 2024-01-15; 修回日期: 2024-01-25

基金项目: 泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2023LZXNYDJ050); 西南医科大学校级科研项目(2021ZKQN004)。

作者简介: 薛京洲(1986-), 男, 汉, 陕西渭南人, 本科, 高级工程师, 研究方向: 环境监测和环境保护研究。

▲通讯作者: 龙小兰(1985-), 女, 汉, 四川泸州人, 本科, 高级工程师, 研究方向: 环境监测与评价。

版社, 2005: 1772-1786.

收稿日期: 2023-06-01; 修回日期: 2023-06-15

基金项目: 湖南省自然科学基金(2024JJ7357); 湖南省科技厅普惠性政策与创新环境建设计划项目(2022ZK4039); 湖南中医药大学“十四五”重点学科-生物工程学科(校行发规字[2023]2号); 湖南省研究生科研创新项目(QL20220186)。

作者简介: 罗 姣(1993-), 女, 在读博士研究生, 专业方向: 中药及天然药物活性成分研究。

▲通讯作者: 刘向前, 教授, 博士生导师。

(上接第 15 页)

[3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 758.

[4] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 511.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部. [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 67.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 215.

[7] 郑万钧. 中国树木志: 第二卷[M]. 北京: 中国林业出

钙镁离子对白云石浮选矿浆流变性的影响研究^{*}

章铁斌^{1,2,3}, 刘文宝^{4,5}, 张 章^{2,3,4▲}

(¹ 贵州大学 资源与环境工程学院, 贵州 贵阳 550025; ² 喀斯特地区优势矿产资源高效利用国家地方联合工程实验室, 贵州 贵阳 550025; ³ 贵州省非金属矿产资源综合利用重点实验室, 贵州 贵阳 550025; ⁴ 贵州科学院, 贵州 贵阳 550001; ⁵ 东北大学 资源与土木工程学院, 辽宁 沈阳 110819)

摘 要: 磷矿反浮选脱镁过程中, 白云石溶解和回水循环利用导致矿浆中钙镁离子增多, 影响白云石的浮选行为, 进而影响磷灰石与含钙脉石矿物的分离, 因此调控含钙脉石矿物浮选行为的研究是磷矿石分选的研究热点。本研究以常见的含钙脉石矿物——白云石为对象, 在不同钙离子和镁离子浓度下进行单矿物浮选试验、矿物颗粒分布和矿浆黏度测试, 分析了钙离子和镁离子对白云石浮选流变性的影响, 结果表明: 弱酸性条件下, 钙镁离子在改变矿浆黏度的同时也能影响浮选结果; 钙离子对白云石有一定抑制作用, 随着钙离子浓度升高, 白云石上浮率先降低后有一定程度的上升, 矿浆黏度则表现出先上升后下降的趋势; 镁离子可以活化白云石上浮, 随着镁离子浓度升高, 白云石的上浮率先增加后趋于稳定, 矿浆黏度表现出先下降后稳定的趋势。

关键词: 白云石, 微细粒, 钙镁离子, 矿浆流变性

中图分类号: TD97 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0074-04

Effect of calcium and magnesium ions on the rheological characteristics of dolomite pulp^{*}

ZHANG Tiebin^{1,2,3}, LIU Wenbao^{4,5}, ZHANG Qin^{2,3,4▲}

(¹ College of Resource and Environmental Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China; ² National & Local Joint Laboratory of Engineering for Effective Utilization of Regional Mineral Resources from Karst Areas, Guiyang 550025, China; ³ Guizhou Key Laboratory of Comprehensive Utilization of Nonmetallic Mineral Resources, Guiyang 550025, China; ⁴ Guizhou Academy of Sciences, Guiyang 550001, China; ⁵ School of Resources and Civil Engineering, Northeastern University, Shenyang 110819, China)

Abstract: In the process of removing magnesium from phosphate rock through reverse flotation, the dissolution of dolomite and the recycling of backwater would lead to the increase of calcium and magnesium ions in the pulp. This study took dolomite as the research object, and carried out single mineral flotation test, mineral particle distribution test, and pulp viscosity test under different concentrations of Ca^{2+} and Mg^{2+} . The results were as follows: under weak acidic conditions, Ca^{2+} and Mg^{2+} would affect the flotation results while changing the viscosity of the pulp; Ca^{2+} had a certain inhibitory effect on the dolomite; with the increase of Ca^{2+} concentration, the floating rate of dolomite decreased first and then increased, while the viscosity of the pulp increased first and then decreased; Mg^{2+} would activate the dolomite; with the increase of Mg^{2+} concentration, the floating rate of dolomite increased first and then remained stable, while the viscosity of the pulp decreased first and then remained stable.

Keywords: dolomite, fine particles, calcium and magnesium ions, rheological characteristics of pulp

0 引言

磷矿常用于生产磷肥、磷酸及磷化工产品,是保障粮食安全和高新技术发展的重要矿物原料^[1]。随着新能源锂电池的快速发展带来对磷的需求,提高磷矿资源利用率,对我国实现“双碳”目标也具有重要意义。我国磷矿贫矿多、富矿少,70%为较难选的胶磷矿,磷矿石需求量和资源禀赋差之间的矛盾日益凸显^[2]。胶磷矿中含磷矿物嵌布粒度细,常与脉石矿物胶结共生、紧密嵌布,导致两者分选困难。白云石是磷矿中主要脉石矿物之一,生产实践中常使用脂肪酸类捕收剂在酸性条件下进行磷矿石中白云石等含钙脉石矿物的脱除^[3]。

矿石中矿物充分单体解离是实现其高效浮选分离的前提。磷矿石浮选过程中,由于矿物间嵌布紧密,且白云石硬度较磷灰石低,在外力作用下优先粉碎,细磨过程中也易产生微细粒矿物^[4]。微细粒矿物质量小、动能低,难与气泡发生碰撞黏附;微细粒矿物比表面积大、表面活性强,导致浮选药剂用量增大的同时也易罩盖在目的矿物表面,均会降低磷矿石分选效率^[5]。在酸性矿浆体系下进行浮选,所含的碳酸盐矿物容易溶解,例如白云石溶解会产生大量钙镁离子,随着选厂回水的循环利用,钙镁离子不断累积,进而对浮选过程产生显著影响^[6]。以上现象往往可以结合矿浆流变特性进行解释^[7]。

流变学主要研究流体在外加应力作用下的变形和流动行为,研究矿浆流变性质时主要关注屈服应力和表观黏度两个重要的流变参数^[8]。在微细粒矿物浮选中,矿浆表观黏度和屈服应力与浮选结果之间具有较强的关联性。低矿浆浓度对应较低的流动阻尼,有助于气体的分散和颗粒自由运动,可提高微细粒矿物的可浮性^[9]。随着矿浆黏度的升高,气泡和颗粒的运动受到限制,导致矿物上浮率降低^[10]。金属离子同样能改变矿浆流变性,进而影响浮选结果。对于细粒煤浮选,当采用富含 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等离子的海水作为浮选介质时,细煤颗粒形成团聚体,浮选矿浆的屈服应力增大,增加了泡沫层的稳定性,提高了细粒煤的浮选回收率^[11]。

本研究以白云石为研究对象,研究酸性条件下,钙镁离子对微细粒白云石可浮性、矿浆黏度、聚团行为的影响,从矿浆流变特性角度揭示钙镁离子与微

细粒白云石浮选行为间的联系。

1 试验材料与方法

1.1 试验材料

从贵州某钙镁质磷矿石中手工挑选出白云石纯矿物,经玛瑙研磨机细磨至 $38\ \mu\text{m}$ 作为试验样品。白云石纯矿物 XRD 分析结果见图 1,结合表 1 的化学组成分析,试样的 MgO 含量为 21.48%,纯度在 90% 以上。

表 1 白云石化学组成分析(单位:%)

P_2O_5	CaO	MgO	SiO_2	Fe_2O_3	Al_2O_3	K_2O	TiO_2	Na_2O	其他
0.38	30.26	21.48	2.43	0.46	0.27	0.03	0.01	0.06	44.62

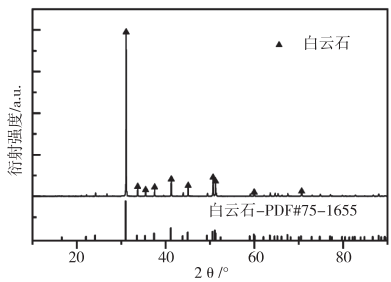


图 1 白云石纯矿物 XRD 图谱

试验所用油酸钠($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NaO}_2$)、硫酸(H_2SO_4)、氯化钙(CaCl_2)、氯化镁(MgCl_2)均为分析纯,用去离子水配置成试验所需浓度。

1.2 浮选试验

单矿物浮选采用主轴转速为 1992 rpm 的 XFGC II 型浮选机。每次称取 2.0 g 白云石,放入 40 mL 浮选槽后,加入不同浓度的钙镁离子溶液,搅拌矿浆 1 min,使颗粒充分分散,加入 H_2SO_4 ,调节矿浆 pH 值至 5 左右,搅拌 1 min,添加捕收剂搅拌 2 min 后充气进行手工刮泡,刮泡时间固定为 3 min。泡沫产品经过滤、烘干、称重后计算上浮率。

1.3 矿浆中颗粒分布测定

每次称取 4.0 g 白云石加入 250 mL 烧杯中,并加入 100 mL 不同浓度的钙离子和镁离子溶液,按浮选条件加药调浆后进行搅拌。使用型号 JJ-1A、功率 120 W 的电动搅拌器置于烧杯底部 30 mm 高度处,以 600 r/min 悬浮搅拌 10 min。搅拌结束后,使

用端口直径 $>3\text{ mm}$ 的移液管移取悬浮液用激光粒度分析仪(LS13320,美国贝克曼公司)进行粒度测定。

1.4 流变性测试

取调节好的矿浆,采用 Brookfield DVnext 流变仪对样品的黏度进行测定。选择 LV62 号转子测量悬浮液表观黏度,转子转速为 250 r/min ,转子的扭矩保持在 $10\% \sim 100\%$ 范围内,测试过程保持转子充分浸没至矿浆中。

2 结果与讨论

2.1 钙镁离子对白云石上浮率的影响

在酸性矿浆(pH 值约为 5)体系下,捕收剂油酸钠用量为 $5 \times 10^{-4}\text{ mol/L}$ 时,探究了不同浓度钙离子和镁离子对白云石上浮率的影响。由图 2 可以看出,在不添加钙镁离子的情况下,白云石上浮率为 72.08% ,表明酸性条件下使用油酸钠作为捕收剂可以较好的捕收白云石。随着钙离子浓度的增加,白云石的上浮率呈现先减少后增加的趋势;当钙离子浓度增加至 400 mg/L ,白云石上浮率下降至 56.27% ;随着钙离子浓度进一步增加,白云石上浮率有一定提升,在所研究的钙离子浓度范围($0 \sim 800\text{ mg/L}$)内,其值仍低于没有添加钙离子时白云石的上浮率,由此可知,油酸钠作为捕收剂的酸性浮选体系下,钙离子的引入对白云石上浮产生一定抑制作用。由图 2 还可以看出,当加入一定浓度的镁离子时,随着镁离子浓度的增加,白云石的上浮率呈现先增加后缓慢减少的趋势;当镁离子浓度增加至 400 mg/L ,白云石上浮率上升至 87.22% ;随着镁离子浓度进一步增加,白云石上浮率缓慢降低,但在所研究的镁离子浓度范围内,其值高于没添加镁离子时白云石的上浮率,由此可知,在该浮选体系下,镁离子的添加可以活化白云石上浮。梁欢等^[12]研究钙镁离子对磷矿浮选影响时同样也发现,在 pH 值为 $2 \sim 6$ 范围内,矿浆中添加钙离子会降低白云石的上浮率,添加镁离子对白云石有一定活化作用。综上可知,钙离子和镁离子对微细粒白云石上浮具有一定的影响,通过添加一定浓度的钙离子和镁离子可以调控白云石可浮性,进而实现其与其他矿物分离。

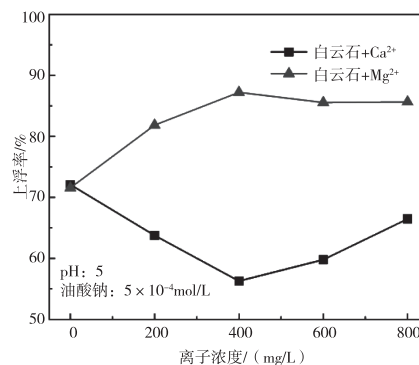


图2 不同钙离子、镁离子浓度下白云石上浮率

2.2 钙镁离子对白云石矿浆流变性影响

2.2.1 钙离子对白云石矿浆流变性影响

图3为不同钙离子浓度下,矿浆中白云石的粒度分布及其黏度分析结果。由图3可以看出,在 $10 \sim 75\text{ }\mu\text{m}$ 粒级范围内,不同钙离子浓度下的白云石粒度分布较为重合;引入钙离子导致矿浆中大于 $75\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒含量上升。随着钙离子浓度升高,矿浆中白云石颗粒的平均粒径 d_{mean} 和矿浆黏度的变化曲线均呈现先增大后减小的趋势。矿浆中钙离子浓度升高至 400 mg/L 时,矿浆黏度从 $5.15\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 增大至 $9.05\text{ mPa}\cdot\text{s}$,此时白云石上浮率从 72.08% 下降至 56.27% ;进一步提高钙离子浓度至 800 mg/L ,矿浆黏度降低,白云石上浮率提高至 66.45% 。Farrokhpay 等^[13]研究发现,矿浆中的金属离子通过影响颗粒间的相互作用进而改变矿浆黏度,颗粒间相互团聚形成的网格状结构也会导致矿浆黏度增大。矿浆黏度增大会造成矿浆流动性变差,降低气泡和颗粒碰撞概率,进而导致目的矿物的回收率降低。

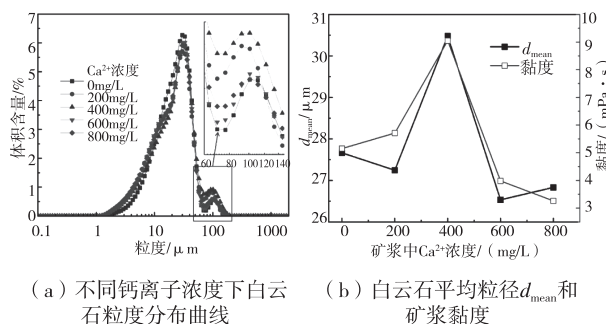


图3 钙离子对白云石矿浆流变性的影响

2.2.2 镁离子对白云石矿浆流变性影响

图4为不同镁离子浓度下,矿浆中白云石的粒

度分布及其黏度分析结果。由图 4 可以看出,加入镁离子使得白云石粒度分布曲线向右移动,小于 10 μm 粒级的颗粒含量增大,大于 75 μm 粒级的颗粒含量下降。由图 4 还可以看出,随着镁离子浓度的升高,白云石颗粒的平均粒径 d_{mean} 减小至 22.50 μm 左右,矿浆黏度下降至 2.51 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 左右,由此可知,加入镁离子会增加矿浆的分散性,降低矿浆黏度,进而增大气泡和颗粒碰撞概率,导致白云石上浮率有一定提高;随着镁离子浓度继续升高,白云石矿浆中颗粒平均粒径 d_{mean} 和黏度的值缓慢波动,变化不明显。由此可以推断,增大镁离子浓度对矿浆黏度和白云石上浮率的影响较弱,以上结果与浮选现象相一致。

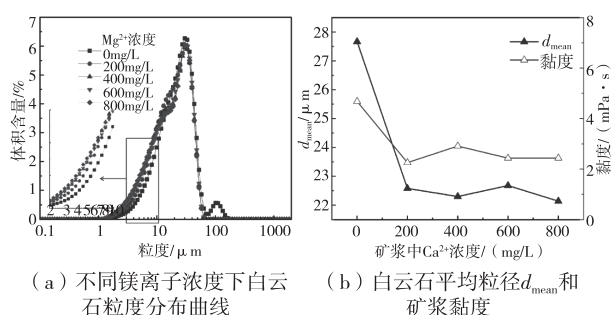


图 4 镁离子对白云石矿浆流变性的影响

3 结论

论文以白云石为研究对象,在不同钙离子和镁离子浓度下进行单矿物浮选试验、矿物颗粒分布测试和矿浆黏度测试,分析钙离子和镁离子对白云石上浮率、粒度和矿浆流变性的影响,结果表明:

(1)弱酸性矿浆中,钙离子对白云石存在一定抑制作用,钙离子浓度从 0 mg/L 增加至 400 mg/L 时,白云石上浮率从 72.08% 下降至 56.27%,矿浆黏度从 5.151 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 增大至 9.05 $\text{mPa} \cdot \text{s}$;进一步增加钙离子浓度,矿浆黏度下降,白云石上浮率上升。

(2)相同 pH 值条件下,镁离子在降低矿浆黏度和白云石平均尺寸的同时也能提高其上浮率,镁离子浓度为 400 mg/L 时,白云石上浮率提高至 87.22%,矿浆黏度下降至 2.91 $\text{mPa} \cdot \text{s}$;继续增加

镁离子浓度对矿浆黏度和白云石上浮率的影响较弱。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 张覃,李显波,卯松,等. 分子模拟在磷矿浮选研究中的应用进展[J]. 矿业科学学报,2022,8(1):102-114.
- [2] 张汉泉,周峰,许鑫,等. 中国磷矿开发利用现状[J]. 武汉工程大学学报,2020,42(2):159-164.
- [3] 肖勇,杨秀山,许德华,等. 中低品位磷矿脱镁技术研究进展[J]. 化工矿物与加工,2020,50(5):42-48.
- [4] 张覃,张杰,陈肖虎,等. 贵州织金含稀土磷矿石选别工艺的选择[J]. 金属矿山,2003(3):23-25.
- [5] 陈文胜,付君浩,韩海生,等. 微细粒矿物分选技术研究进展[J]. 矿产保护与利用,2020,40(4):134-145.
- [6] 耿超,程伟,刘志红. 回水中无机离子对硅钙质磷矿石正反浮选的影响[J]. 矿冶工程,2020,40(4):38-41.
- [7] FARROKHPAY S. The importance of rheology in mineral flotation: a review[J]. Minerals engineering,2012,36/38:272-278.
- [8] WANG L,LI C. A brief review of pulp and froth rheology in mineral flotation[J]. Journal of chemistry,2020:542-557.
- [9] 罗仙平,张博远,张燕,等. 微细粒锂辉石矿浆流变性特征及对浮选的影响[J]. 中国矿业大学学报,2022,51(3):503-512.
- [10] PATRA P,BHAMBHANI T,NAGARAJ D R,et al. Impact of pulp rheological behavior on selective separation of Ni minerals from fibrous serpentine ores[J]. Colloids & surfaces A: physicochemical & engineering aspects,2012,41:124-126.
- [11] WANG B,PENG Y J. The behaviour of mineral matter in fine coal flotation using saline water[J]. Fuel,2013,109(7):309-315.
- [12] 梁欢,虞肖旸,杨成,等. 钙镁离子对磷矿浮选的界面反应机理探讨[J]. 有色金属(选矿部分),2017(1):86-90.
- [13] FARROKHPAY S,ZANIN M. An investigation into the effect of water quality on froth stability[J]. Advanced powder technology,2012,23(4):493-497.

收稿日期:2023-11-01;修回日期:2023-11-08

基金项目:国家自然科学基金(52164018)。

作者简介:章铁斌(1998-),男,博士研究生,研究方向:难选矿石的选矿及资源综合利用研究。

▲通讯作者:张覃(1967-),女,教授,研究方向:难选矿石的选矿及资源综合利用研究。

基于改进 Retinex 算法的无人机影像去雾方法

吕 毅

(贵州地矿基础工程有限公司, 贵州 贵阳 550081)

摘 要: 针对传统的 Retinex 去雾算法处理有雾影像后存在色彩失真、去雾效果差等问题,对传统的算法进行了优化,提出一种改进 Retinex 算法的无人机影像去雾方法。首先,统计经过 Retinex 对数运算后的灰度分布情况,其次,使用改进白平衡算法对灰度值重新运算,最后,结合灰度世界和完美反射算法校正了无人机影像的色差。实验结果表明,该算法降低了色彩失真,使影像的细节更丰富,与其他算法相比,该算法评价指标整体提高,是一种有效的无人机影像去雾算法。

关键词: 无人机影像, Retinex 理论, 白平衡算法, 色彩校正, 图像去雾

中图分类号: P237 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0078-06

UAV image defogging method based on improved Retinex algorithm

LYU Yi

(Guizhou Geology and Mineral Foundation Engineering Co. Ltd., Guiyang 550081, China)

Abstract: Aiming at the problems such as color distortion and poor defogging effect of the traditional Retinex defogging algorithm, this paper proposes an improved Retinex defogging method for UAV images. Firstly, the gray distribution after Retinex logarithm calculation is counted. Secondly, the improved white balance algorithm is used to re-calculate the gray value. Finally, the color difference of the UAV image is corrected by combining the gray world and the perfect reflection algorithm. The experimental results show that the proposed algorithm reduces the color distortion and makes the image more detailed. Compared with other algorithms, the evaluation index of the proposed algorithm is improved overall. It is an effective defogging algorithm for UAV images.

Keywords: UAV image, Retinex theory, white balance algorithm, color correction, image defogging

0 引言

无人机具有工作视野广阔、获取影像角度灵活等优点,被广泛应用于遥感测绘、地面目标检测等依赖无人机影像的任务中,而对无人机来说能提供最关键信息的是无人机影像。无人机在外采集信息时,因云雾等复杂天气条件的影响会使采集到的无人机影像的对比度和清晰度下降,能够提取出的有效信息量减少。此外,采集到的影像还可能会出现明显的色彩失真,视觉效果不佳等现象。因此,对这些有雾的无人机影像进行影像去雾算法研究来提高

影像质量具有一定的研究意义和研究价值。

无人机影像去雾算法的主要目的是使用可靠的去雾算法来使影像变的更清晰化、对比度更高,去雾后的无人机影像可以提取出更多有效的信息。目前无人机影像图像增强去雾算法主要包括 Retinex 去雾算法^[1]、同态滤波去雾算法^[2]和小波去雾算法^[3]。每年都会有大量与影像去雾算法研究相关的文章,特别是与 Retinex 去雾算法的改进研究相关的文章,更是为影像去雾算法开拓了新的道路。李梦蕊等人^[4]提出了一种基于自适应颜色衰减先验算法的 Retinex 无人机影像去雾方法,首先,使用颜色衰减先验算法来得到无人机影像的景深信息,再

利用得到的景深信息结合高斯尺度参数来对 HIS 色彩空间的亮度分量进行自适应 Retinex 去雾处理,该算法通过无人机影像自身的特点可以实现自适应的尺度选取进行无人机有雾影像去雾。Liwei Chen 等人^[5]提出了一种高效的图像增强去雾算法,可以克服低照度图像增强过程中噪声放大和过度增强的问题,该算法采用全变分模型对 V 通道和 S 通道图像进行平滑处理,自适应伽马变换对去噪后得到的影像进行细节增强,采用基于对数函数和双曲正切函数的改进多尺度 Retinex 去雾算法,成功地控制了图像增强的幅度,避免了图像噪声放大和过度增强。张平等人^[6]提出一种改进 Retinex 低照度图像增强算法,该算法先将无人机影像从 RGB 色彩空间转化到 HSI 色彩空间,使用 Retinex 去雾算法将亮度分量 I 分解成光照 L 成分和反射 R 成分,分别采用不同的拉伸方法对各个分量进行拉伸处理,提升影像对比度、细节清晰度。

现有的无人机有雾影像的去雾算法存在影像去雾效果差、影像特征的细节信息不清晰、去雾后影像色彩严重失真等问题。Retinex 去雾算法处理有雾影像后的无人机影像仍然存在细节不突出、色彩严重失真等问题。基于上述问题,本文将传统的 Retinex 算法进行改进来提高影像的去雾效果,首先,根据无人机影像自身信息,引入一种改进的白平衡算法和色彩校正方法,将这种色彩校正方法与 Retinex 去雾算法相结合,提出一种改进 Retinex 算法的无人机影像去雾方法,最后,使用两景有雾的无人机影像进行试验,并与不同的去雾算法进行对比,实验结果表明,经过本文算法去雾处理后的无人机影像标准差、信息熵、平方梯度等评价指标都有所提升,去雾后的无人机影像细节保持完好,彩色保真度高,有更好的清晰度。

1 研究方法

Retinex 无人机影像去雾算法主要是通过图像增强来达到去雾效果,但该方法存在严重的色彩失真现象,本文使用无人机影像本身信息要素来调节色彩空间比例,且引入一种颜色校正方法来抑制 Retinex 去雾算法存在的色彩失真问题,充分应用自动白平衡算法,分析无人机影像色彩空间上的灰度分布情况,实现一种新的自动白平衡算法,然后将该算法和 Retinex 去雾算法相结合,起到了很好的无人

机影像去雾效果,实现了影像的自适应增强,提出一种改进的 Retinex 去雾算法。

1.1 Retinex 算法

1964 年美国物理学家 Edwin Land 提出了 Retinex 去雾算法^[7],该算法是以色彩恒常性理论为基础,认为人们日常生活中所感知到的物体颜色是只与物体本身的反射特征有关。因此,Retinex 去雾算法认为无人机影像 $J(x,y)$ 是有光照分量 $H(x,y)$ 和物体本身的特征所表现出的反射分量 $R(x,y)$ 两部分构成,其具体的表达式如下:

$$J(x,y) = H(x,y) \times R(x,y) \quad (1)$$

式中, $J(x,y)$ 表示的是无人机影像像素值,光照分量 $H(x,y)$ 决定着无人机影像 $J(x,y)$ 的灰度值变化范围,而反射分量 $R(x,y)$ 则表现出的是物体本身的特性。Retinex 去雾算法的思想就是清除光照分量即消除外界环境对无人机影像成像的影响,最终得到反射分量,Retinex 算法的成像原理如图 1 所示。

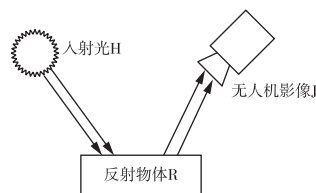


图 1 Retinex 算法的成像原理图

在处理公式(1)时,通常把其转到对数域计算,因为首先在对数域里会把原来复杂的乘积计算转换成简单的加减运算,降低影像处理时的计算复杂度;其次,人眼对光照的感知是属于非线性的,类似于对数函数曲线。Retinex 去雾算法的基本流程图如图 2 所示,其在对数域的具体表达式如下:

$$\begin{aligned} \log J(x,y) &= \log(H(x,y) \times R(x,y)) \\ &= \log H(x,y) + \log R(x,y) \end{aligned} \quad (2)$$

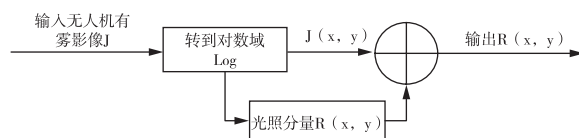


图 2 Retinex 去雾算法基本流程图

1.2 一种改进的自动白平衡算法

自动白平衡^[8-10]是无人机工作获取影像后进行

影像处理的重要步骤,进行自动白平衡算法处理的目的是消除由异常光照导致的偏色来维持影像的颜色恒定。自动白平衡算法和 Retinex 算法是相似的,两者算法都是依据色彩恒常性原理推导出来的,且都是模拟人类的视觉系统特征来实现消除或者减弱异常的光源对无人机影像的影响,从而实现将有雾影像恢复到影像原有的色彩信息。

传统的自动白平衡算法有着多种方法来得到增益系数,最常用方法包括使用三通道灰度值的平均值来获得增益系数和使用三通道灰度值总量来衡量增益系数。灰度世界算法的思想是利用 R、G、B 三通道的灰度平均值构成一种常见的灰色,来实现颜色变化很大的无人机图像色彩复原,比如常见的多尺度 Retinex 去雾算法(MSR)就是不同尺度加权平均的结果,使无人机影像产生了一种折中的增强效果。因此无人机影像经过 MSR 去雾算法处理后,达到了一定的去雾效果,实现了一定的色彩保真效果和无人机影像的灰度值范围压缩,但是该算法起到的的是一个灰度值折中的作用,所以导致无人机影像进行图像增强后存在边缘锐化不足、色彩失真等现象。下面是 MSR 去雾算法所涉及的主要公式:

$$\log R(x, y) = \sum_{i=1}^n w_i \{ \log J_i(x, y) - \log [J_i(x, y) * I_i(x, y)] \} \quad (3)$$

$$Q(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right) \quad (4)$$

$$R(x, y) = \exp(\log R(x, y)) \quad (5)$$

式中, w 表示权重, $I(x, y)$ 表示中心环绕函数,其表达式如公式(4)。

将公式(3)代入到公式(5)中,就可以得到最终的输出影像 $R(x, y)$ 。对无人机影像使用 MSR 算法进行图像增强后, R、G、B 三通道的灰度值都是呈现出一种偏态分布,即 $\log R$ 的三个通道的像素总数分布是均集中在灰度值为 0 的附近。

因此,本文将无人机影像灰度值等于 0 所对应的像素总数当作一个参考值,设置一个压缩因子 c ,再根据所设置的参考值和压缩因子的大小确定灰度值的压缩阈值,确定了压缩阈值后,针对无人机影像中灰度值超出了压缩阈值的像素点进行压缩处理,对无人机影像进行压缩处理可以消除影像中过大和过小的灰度值,可以起到去除噪声干扰的作用。压缩阈值设置步骤包括:首先,分别统计 R、G、B 三个通道的灰度值大小 $A = \{a_1, a_2, a_3 \dots a_n\}$,其中 a_m

$= 0$,以及统计灰度值对应的像素总数 $Z = \{z_1, z_2, z_3 \dots z_n\}$,其中 z_m 表示灰度值为 0 的像素总数。其次,设置压缩因子为 $c = +0.1$ 或 $c = -0.1$,当 $A \geq 0$ 时,压缩因子取 $c = +0.1$;当 $A \leq 0$ 时,压缩因子取 $c = -0.1$;选取压缩阈值的公式如下:

$$\begin{cases} f_{high} = A_x \\ \text{s. t. } \begin{cases} A_x > 0 (x \in \{1, 2, 3 \dots n\}) \\ Z_x > Z_m * c \end{cases} \end{cases} \quad (6)$$

$$\begin{cases} f_{low} = A_x \\ \text{s. t. } \begin{cases} A_x < 0 (x \in \{1, 2, 3 \dots n\}) \\ Z_x < Z_m * c \end{cases} \end{cases} \quad (7)$$

式中, f_{high} 表示高压压缩阈值, f_{low} 表示低压压缩阈值。经过上述的算法处理后,考虑了无人机影像的像素整体分布情况,得到了自适应的压缩阈值。使用该压缩阈值来重新计算的影像像素灰度值表达式如下:

$$\begin{cases} \log R_j = f_{high}, \log R_j > f_{high} \\ \log R_j = f_{low}, \log R_j > f_{low} \end{cases} \quad (8)$$

式中, $\log R_j$ 表示 j 通道的像素灰度值,依次对每个影像像素进行重新计算后, R、G、B 三个通道灰度范围都被压缩在给定的范围内。

1.3 色彩校正方法

传统的无人机影像去雾在基于对数计算后,通常使用量化的方式来使灰度值回到原始影像的灰度范围内。本文根据上一节的计算方法,优化了量化方式,得到最终的增益函数,其具体计算表达式如下:

$$R' = \frac{(\log R - f_{low})}{(f_{high} - f_{low})} \times 255 \quad (9)$$

使用公式(9)对影像的灰度值进行重新计算后,无人机影像的像素灰度大小就从对数域被重新量化到正常的范围,实现了无人机图像的动态范围压缩以及色彩空间的调整,实现了无人机影像的去雾效果。

但是影像灰度范围被压缩后会导致经过图像增强处理的无人机影像失去了原始的色彩空间比例,产生色差现象,基于以上所述,本文针对图像增强后的影像进行色彩校正处理,来减少或消除去雾后无人机影像存在的色差现象。徐晓昭等人提出一种结合灰度世界和完美反射的颜色校正方法,该算法是充分结合了灰度世界算法和完美反射法两种算法的优点,弥补了传统的去雾方法在影像色差偏差上的

不足。灰度世界算法首先是假定所获取的无人机影像是彩色的, R、B、G 三个通道的灰度平均值是相近的, 该算法在 RGB 色彩空间分别对 R 分量、G 分量进行色彩校正处理, 而 B 分量则保留原样。完美反射法也叫镜面法, 该方法的主要思想是认为对于影像中纯白色的反射面来说, 任何光源都是从纯白色的反射面反射出来。综上所述, 使用灰度世界颜色校正法结合完美反射颜色校正方法构建一种新的颜色校正方法。首先, 针对去雾后无人机影像中的 B 通道进行初始校正, 其变化表达式如下:

$$R_b(x, y) = \mu R_b^2(x, y) + v R_b'(x, y) \quad (10)$$

式中, $R_b(x, y)$ 为影像的 B 通道经过颜色校正的校正结果, u 和 v 是 B 通道的校正系数, $R_b'(x, y)$ 是待校正无人机影像的 B 通道灰度值。

为了实现颜色校正方法, 同时满足两个约束条件。第一个约束条件是为了使上述的灰度世界算法的假设条件成立, 其具体表达式为:

$$\sum_{x=1}^p \sum_{y=1}^q R_b(x, y) = \sum_{x=1}^p \sum_{y=1}^q R_g'(x, y) \quad (11)$$

式中, p 和 q 分别表示无人机影像的宽和长, $R_g'(x, y)$ 表示影像 G 通道的灰度值。

第二个约束条件是为了使完美反校正算法的假设条件成立, 其具体的表达式为:

$$\mu \max_{x,y} \{ R_b^2(x, y) \} + v \max_{x,y} R_b'(x, y) = \max_{x,y} R_g'(x, y) \quad (12)$$

结合公式(10)和公式(11)可得:

$$\begin{aligned} & \mu \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N R_b^2(x, y) + v \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N R_b'(x, y) \\ &= \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N R_g'(x, y) \end{aligned} \quad (13)$$

结合公式(12)和公式(13)可得矩阵形式:

$$\begin{bmatrix} \sum \sum R_b^2 & \sum \sum R_b' \\ \max R_b^2 & \max R_b' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum \sum R_g' \\ \max R_g' \end{bmatrix} \quad (14)$$

使用高斯消元法求解上述矩阵公式(14)里的校正系数 u 和 v , 依次对 R 通道以及 B 通道进行校正, G 颜色通道保持原样。

1.4 一种改进 Retinex 算法的无人机图像去雾方法

针对传统的无人机影像去雾算法去雾后影像存在色彩失真、去雾效果不佳等问题, 本文提出一种改

进 Retinex 算法的无人机影像去雾算法。首先, 分析无人机影像经过 Retinex 去雾算法处理的去雾影像的色彩空间灰度分布, 发现在对数域中去雾后无人机影像的灰度值主要集中在 0 附近。其次, 本文使用一种改进的白平衡法来调整 Retinex 去雾算法导致的影像色彩空间比例失调情况。最后, 使用色彩增益函数将灰度值的范围恢复至原始范围中, 运用一种色彩校正方法对去雾后的影像进行色差修正, 从而实现更好的无人机影像去雾效果。本文去雾方法的具体的实现步骤如下:

①对无人机影像进行 Retinex 去雾算法, 统计去雾后影像在对数域中 $\log R$ 分别对 R、G、B 三通道灰度值的像素数量, 灰度值为 $A = \{a_1, a_2, a_3, \dots, a_n\}$, 对应的像素总数为 $Z = \{z_1, z_2, z_3, \dots, z_n\}$, $a_m = 0$, z_m 为灰度值为 0 的像素总数, a_1 是最小的灰度值, a_n 是最大的灰度值。

②从小到大遍历 A , 当有 $a_i \leq a_i \leq 0$, 其中 a_i 属于 A , 且 $Z_i \geq Z_m * c$ 时, 其中 c 为压缩因子, 则 $f_{low} = a_i$; 当 $0 \leq a_h \leq a_n$, 其中 a_h 属于 A , 且 $Z_h \geq Z_m * 0.1$ 时, 则 $f_{high} = a_h$ 。

③将无人机影像中 $\log R$ 中对于小于 f_{low} 的灰度值赋值为 f_{low} ; 而大于 f_{high} 的灰度值赋值为 f_{high} , 运用量化的方式来获取增益后的影像 R' 。

④最后对 R' 进行色彩校正来修正去雾后影像的色差, 获得经过色彩校正的去雾影像 R 。

2 实验与结果分析

为验证本文去雾算法的可行性, 本文选取两幅有雾无人机影像进行影像去雾实验, 在无人机影像去雾算法中选用 Retinex 去雾算法和同态滤波去雾算法来进行对比实验, 不同算法的无人机影像去雾效果图如图 3 和图 4 所示。

其中, 图 3(a) 和图 4(a) 表示的是原始的无人机有雾影像, 图 3 和图 4 中的 (b)、(c)、(d) 则是采用不同的去雾算法得到的去雾影像, 视觉效果都得到了一定的改善。同态滤波去雾算法对无人机影像的亮度范围进行了压缩处理, 同时影像的对比度也得到了提升。但是由图 3(b) 和图 4(b) 可以看出, 影像中树叶被过度增强了, 导致影像色彩失真, 且去雾效果较差, 浓雾区域影像的细节信息未能复原。由图 3(c) 和图 4(c) 可知, Retinex 去雾算法有一定的去雾清晰效果, 但是同样的色彩失真非常严重, 这

是由于 Retinex 算法去雾后的反射分量是正态分布,这会导致数量较多的中间像素灰度级被挤压,造成色彩失真。由图 3(d)和图 4(d)可知,本文去雾算法不但避免了光晕现象,影像的对比度得到提高,色彩恢复也更加真实自然,视觉去雾效果非常明显。为了直观的对比本文去雾算法与其他两种去雾算法复原图像的效果,本文统计了经过不同去雾算法得到的结果图标准差、平均梯度等图像评价指标来进行客观分析,表 1 是不同的算法对两景无人机影像去雾后的客观评价指标。

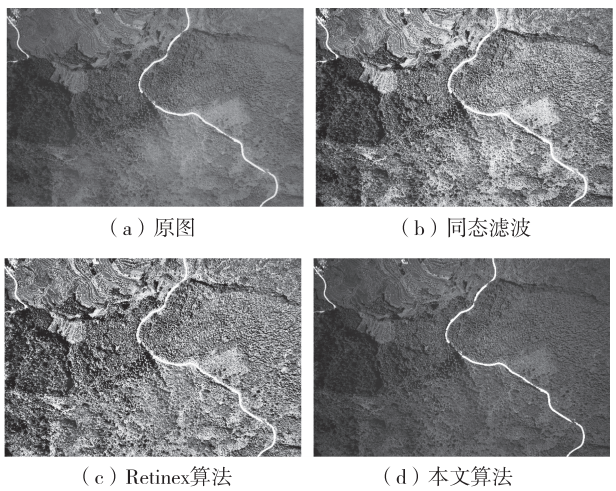


图 3 试验区 1 不同去雾算法结果图

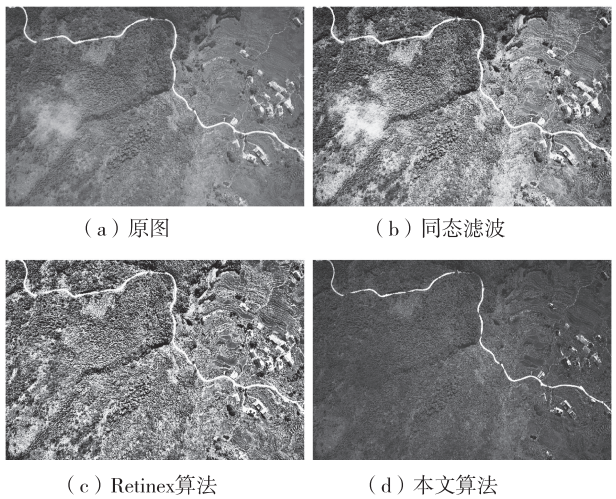


图 4 试验区 2 不同去雾算法结果图

从表 1 可以看出,本文算法去雾后的无人机影像信息熵和平均梯度的值都高于同态滤波去雾算法和 Retinex 去雾算法,这说明本文算法更好地恢复了无人机影像细节,增强了影像对。综合主观和客观两个方面评价来看,本文去雾算法的整体去雾效果

是高于其他两种算法的,说明了本文去雾算法的有效性和可靠性。

表 1 无人机影像去雾效果客观评价指标

试验区	去雾算法	标准差	信息熵	平均梯度
试验区 1	原图	21.84	6.03	9.13
	同态滤波	24.14	6.14	8.80
	Retinex 算法	23.48	6.81	11.02
	本文算法	24.68	7.07	15.10
试验区 2	原图	28.18	8.12	7.28
	同态滤波	28.02	7.99	7.41
	Retinex 算法	27.73	8.21	10.23
	本文算法	28.10	8.33	11.16

3 结束语

因云雾天气的影响,使得无人机获取的影像质量降低、影像模糊,给后续图像的识别带来了困难,因此,对有雾影像进行去雾处理研究具有一定的研究价值和研究意义。本文针对传统的 Retinex 算法去雾色彩存在色彩失真严重等问题,引入一种改进的白平衡算法和色彩校正方法,并将两种方法与 Retinex 去雾算法相结合,提出一种改进 Retinex 算法的无人机图像去雾方法。并用了两景有雾的无人机影像进行实验,对实验结果进行主观和客观质量评价分析,证明了该方法的可行性。

参考文献【REFERENCES】

[1] LIU X R, WANGZ J, WANG L, et al. A hybrid retinex-based algorithm for UAV-taken image enhancement[J]. IEICE transactions on information and systems, 2021, 104(11): 2024-2027.

[2] 陈遵科. 基于卷积神经网络的航标图像同态滤波去雾[J]. 中国航海, 2020, 43(4): 84-88.

[3] 黄凤. 基于小波降噪度量的图像去雾研究[J]. 微电子学与计算机, 2016, 33(7): 106-109.

[4] 李梦蕊, 柳晓鸣, 常婧. 基于颜色衰减先验的自适应 Retinex 去雾算法[J]. 计算机仿真, 2021, 38(1): 354-358.

[5] CHEN L W, LIU YY, LI G, et al. Double-function enhancement algorithm for low-illumination images based on retinex theory[J]. Journal of the Optical Society of America A, 2023, 40(2): 316-325.

[6] 张平, 孙林, 解斐斐, 等. 改进 Retinex 的低照度图像增强研究[J]. 激光杂志, 2023, 44(9): 91-97.

基于数理统计方法的金仁桐高速公路选线研究

林 安

(中铁二院贵阳勘察设计研究院有限责任公司, 贵州 贵阳 550002)

摘 要: 高速公路选线是一项技术性、综合性强,并且复杂的工作,传统的选线方法很依赖路线专业设计人员的经验。本文结合金仁桐高速公路沙角大桥段方案选线实例,首先采用传统选线方法对沙角大桥段方案进行比选,得出 K 线方案优于 B 线方案;然后采用 BP 神经网络和灰色关联度两种数理统计方法对路线方案进行比选,比选结果与传统选线方法一致。结果表明:1)数理统计方法在高速公路选线方面具有一定的使用价值和验证价值,为高速公路路线方案的综合比选提供了一种新方法和新思路;2)数理统计方法可以用来辅助高速公路选线设计。

关键词: 选线, BP 神经网络, 灰色关联度, 辅助设计

中图分类号: U416.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0083-05

Research on route selection of Jinrentong Expressway based on mathematical statistic methods

LIN An

(Guiyang Branch of China Railway Eryuan Engineering Group Co. Ltd., Guiyang 550002, China)

Abstract: Expressway route selection is a highly technical, comprehensive, and complex task, and the traditional route selection methods heavily rely on the experience of professional route designers. This article studies the route selection process of the Shajiao Bridge section of the Jinrentong Expressway. Firstly, the traditional route selection method is used to compare the schemes, and it is concluded that the K-line scheme is superior to the B-line scheme. Then, two mathematical statistical methods, i. e., BP neural network and grey correlation degree, are used to compare the route schemes, and the comparison results are consistent with the traditional route selection method. The results indicate that: 1) Mathematical statistical methods have certain practical and validation value in expressway route selection, providing a new method and approach for the comprehensive comparison and selection of expressway route schemes; 2) Mathematical statistical methods can be used to assist in the selection and design of expressway routes.

Keywords: route selection, BP neural network, grey relational degree, aided design

[7] LAND E H, MCCARM JJ. Lightness and retinex theory[J].

Journal of the Optical Society of America, 1971, 61(1):1-11.

[8] 戴爱霞. 用于图像处理的自动白平衡算法的研究及实现[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.

[9] 魏超. 自动白平衡算法的研究与硬件实现[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.

[10] 王敏, 李斌桥, 徐江涛. 基于色温估计的自动白平衡算法研究[J]. 光电子激光, 2011, 22(12):1872-1875.

收稿日期: 2023-02-17; 修回日期: 2023-03-02

作者简介: 吕 毅(1988-), 男, 工程师, 主要从事工程测量、航空摄影方面的技术研究。

0 引言

随着我国经济的快速发展,全国高速公路网正在不断扩大,促进了各省份之间的交流发展,对推动经济发展具有深远意义。在高速公路建设的早期阶段,选线设计是一项技术性、综合性强,并且复杂的工作,其中路线方案比选在选线设计中尤为重要,路线方案最终能否满足项目投资需求、区域经济发展、社会政治导向及研究区域内地形、地貌和地质条件等,都与之有关。

由于选线牵涉面广,涉及内容多,需时较长,为保证选线效率和质量,根据国内外多年实践经验,一般采用由整体到局部,由粗略到详细,分阶段逐步解决设计问题的方法。选线设计要做到:切实做好经济调查,地形、地质和水文的勘测工作,为高速公路选线收集必要的基础资料;认真贯彻高速公路建设的方针政策;处理好高速公路与地区经济发展的关系;尽量降低工程造价,提高项目的经济效益^[1-3]。

本文结合贵州省金沙经仁怀至桐梓高速公路(以下简称金仁桐高速公路)沙角大桥段方案选线实例,首先采用传统选线方法对沙角大桥段方案进行比选,然后基于传统数理统计方法建立高速公路选线多因素方案比选模型,分别采用 BP 神经网络和灰色关联度方法进行路线方案比选分析,用以辅助设计。

1 工程概况

金仁桐高速公路是巩固黔北地区脱贫攻坚成果、助力沿线乡村振兴发展的重大民生项目。路线起点位于遵义市播州区泮水镇稻草坝,与杭瑞高速公路上的泮水西互通形成错位半 T 复合枢纽,终点在遵义市桐梓县杉坪村与桐梓至新蒲高速公路顺接^[4],全长 102.368 km。项目建成通车后,仁怀市至桐梓县的车程将由现在的两个小时缩短到半小时内,对促进地区经济快速发展有重大意义。金仁桐高速公路主要技术指标如表 1 所示。

表 1 金仁桐高速公路主要技术指标

序号	技术指标名称	规范值	采用值
1	公路等级	高速公路	高速公路
2	设计速度	80km/h	80km/h

续表 1

序号	技术指标名称	规范值	采用值
3	停车视距	110m	110m
4	路基宽度	整体式	25.5m
		分离式	12.75m
5	行车道宽度	4×3.75m	4×3.75m
6	汽车荷载	公路-I 级	公路-I 级
7	设计洪水频率	1/100	1/100
		(特大桥 1/300)	(特大桥 1/300)

沙角大桥段路线方案位于桐梓县官仓镇,路线起于建新隧道出口吉子源,止于邓家坪大桥桥尾处木关湾(图 1)。

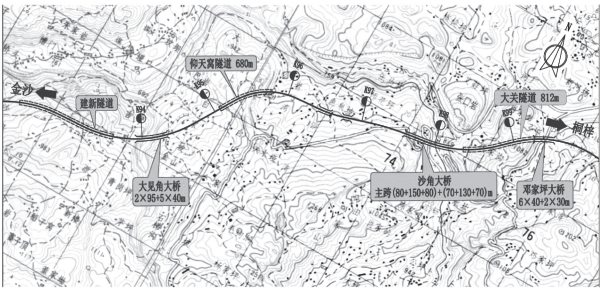


图 1 沙角大桥段方案示意图

2 主要控制因素

影响沙角大桥段路线方案的控制因素较多,主要有以下 2 个因素。

(1)不良地质。根据现场地质调查及钻探,沙角大桥段沿线不良地质主要有 4 种,分别为顺层、滑坡、松散岩堆和地下暗河(图 2)。

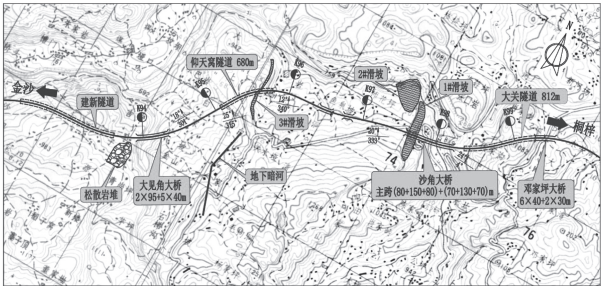


图 2 沙角大桥段方案沿线不良地质示意图

1)顺层:路线位于山体斜坡地带,沿线路基存在不同程度的顺层,路线右侧挖方边坡高度应结合

顺层情况综合考虑。

2) 滑坡: 沿线存在 3 处滑坡, 1# 滑坡位于沙角大桥小里程端, 倾向河谷方向, 在岩石陡壁上发育多条垂直卸荷裂隙, 近百年未发生滑移现象, 目前坡体较为稳定, 沙角大桥孔跨布置时要充分考虑滑坡的影响; 2# 滑坡位于路线左侧坡脚, 距离路线方案较远, 对路线方案基本无影响; 3# 滑坡与仰天窝隧道交叉, 隧道高程应位于滑坡体以下。

3) 松散岩堆: 松散岩堆位于路线右侧坡顶, 应控制好路线与松散岩堆的距离, 并采取相应的工程措施, 降低岩堆对路线的安全影响。

4) 地下暗河: 路线经过的山体内部岩溶较发育, 并存在一处地下暗河, 暗河出口为附近居民的主要饮用水源。

(2) 工程投资。金仁桐高速公路项目工可批复投资估算为 173.97 亿元, 初步设计批复投资概算为 184.13 亿元, 初设概算较工可估算投资增加 10.16 亿元, 超出工可估算投资 5.84%。由于本项目为 PPP 项目, 采用工可估算招标, 为控制施工图投资预算, 在方案比选过程中要把控制工程投资作为一个重要因素考虑。

3 沙角大桥段方案比选研究

3.1 方案概况

基于沙角大桥段方案的主要控制因素, 结合沿线地形、地质和工程投资等因素, 主要研究了 K 线方案和 B 线方案, 如图 3 所示。



图 3 K 线方案和 B 线方案示意图

K 线方案: 路线起于建新隧道出口吉子源, 设大见角大桥跨越沟谷后向东北方向行进, 经白家沟村后设仰天窝隧道穿越山体, 出隧道后路线转向东布设, 经方家杠、鱼泉坡后在沙角设刚构桥跨越水坎

河, 然后设大关隧道穿过代家沟, 设邓家坪大桥上跨乡村道路, 终点位于桥尾处木关湾, 路线长 6.070 km。

B 线方案: 路线起于建新隧道出口吉子源, 设大见角大桥跨越沟谷后向东北方向行进, 设青冈林特长隧道穿越三合村、田家山, 出隧道后在沙角设刚构桥跨越水坎河, 尔后设大关隧道穿过代家沟, 设邓家坪大桥上跨乡村道路, 终点位于桥尾处木关湾, 路线长 5.876 km。

3.2 方案总体评价

两方案主要工程规模及优缺点比较如表 2 所示。B 线方案较 K 线方案路线长度短, 平纵指标高, 征地、拆迁规模较小, 地质情况也略好, 但施工难度大, 存在社会不稳定风险, 桥隧比高, 工程投资增加约 3800 万元, 并且隧道运营期间养护成本较高。综上所述, 沙角大桥段方案推荐采用 K 线方案。

4 数理统计方法比选沙角大桥段方案

4.1 基于 BP 神经网络方法比选

4.1.1 BP 神经网络简介

近年来全球性的神经网络研究热潮再度兴起, 已形成了几十种神经网络, 其中多层感知机神经网络应用最广泛, 尤其是误差反向传递学习算法, 即 BP 神经网络。BP 模型采用梯度下降法分析, 将一组样本的 I/O 问题变为一个非线性优化问题。如果把神经网络看成输入到输出的映射, 则这个映射是一个高度非线性映射, 它能以任意精度逼近任意非线性函数, 而且具有良好的收敛性, 并且结构简单, 是一种性能优良的神经网络^[5]。

4.1.2 BP 神经网络比选模型的建立

图 4 为基于 BP 算法和 BP 神经网络改进之后建立的模型, 其中输入值一般选择影响高速公路选线的各个因素, 如: 地形地貌, 地质条件, 平纵指标, 工程规模, 施工难度, 施工工期, 征地、拆迁数量, 运营成本以及工程投资等。然后将这些因素进行数据转换, 导入编程的 MATLAB 软件, 进行 BP 网络训练, 然后结合神经元进行计算, 得出每个方案的关联度系数, 即为输出值。

表 2 主要工程规模及优缺点比较表

项 目		单位	K 线方案	B 线方案	B 线方案 - K 线方案		
几何指标及工程规模	路线长度		km	6.07	5.876	-0.194	
	最小圆曲线半径		m	850	1320	B 线方案较优	
	最大纵坡		%	4	2.9	B 线方案较优	
	桥梁	大桥	m/座	1465/3	1425/3	-40/0	
		中小桥	m/座	150/2	/	-150/-2	
	桥梁总长		m/座	1615/5	1425/3	-190/-2	
	隧道	特长隧道	m/座	/	3255/1	3255/1	
		中短隧道	m/座	1492/2	810/1	-682/-1	
	隧道总长		m/座	1492/2	4065/2	2573/0	
	桥隧比		%	51.19	93.43	42.24	
	路基		km	2.963	0.386	-2.577	
	道路改移长度		km	3.683	0.85	-2.833	
	涵洞/天桥		道/座	6/2	4/1	-2/-1	
拆 迁		m ²	15940	8100	-7840		
征 地		亩	531.42	212	-319.42		
建设条件			地形地貌		地势总体东南高,西北低,地貌类型为中低山溶蚀构造型,地面横坡一般 30°~40°,地面标高 700~1200m,相对高差 500m。	基本一致	
			不良地质		不良地质主要有顺层、滑坡和松散岩堆,其中顺层和松散岩堆均可通过采取工程措施解决;1#滑坡目前坡体较为稳定,采用主跨 150m 刚构跨过,2#滑坡对路线基本无影响,3#滑坡位于仰天窝隧道以上,对隧道基本无影响。	不良地质主要有松散岩堆和地下暗河,其中松散岩堆可通过采取工程措施解决;地下暗河位于青冈林隧道以上,高差较小,施工时存在发生水突泥的风险,但可通过工程措施解决。	B 线方案略优
			施工难度		以明线工程为主,施工难度较小。	青冈林隧道为特长隧道,并且位于地下暗河以下,高差较小,施工时存在发生水突泥的风险。	B 线方案施工难度较大
社会稳定性			对附近居民生产生活干扰较小。	青冈林隧道容易打穿地下暗河,导致暗河出口附近居民饮水中断,引起社会不稳定。	B 线方案社会不稳定风险较大		
经济性	建安费+征地拆迁费	万元	77439	81239	3800		
	全寿命成本(隧道 20 年)	万元	1351	2853	1502		

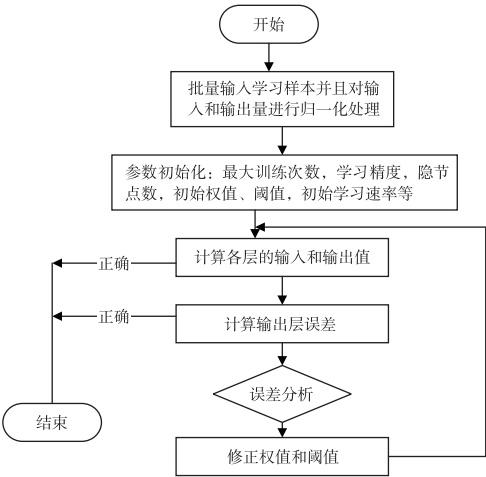


图 4 BP 神经网络比选模型

4.1.3 方案比选

建立考虑多因素综合作用下的 BP 神经网络方案比选模型,确定 BP 神经网络隐含层数和网络结构,即输入层、隐藏层、输出层^[6],根据影响沙角大桥段方案的因素进行分析,最终确定沙角大桥段方案比选模型,如图 5 所示。

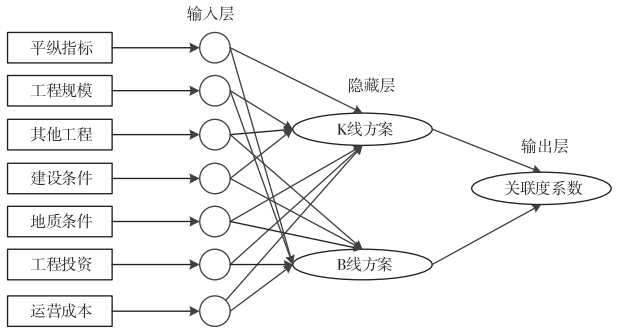


图 5 沙角大桥段方案比选模型

通过沙角大桥段方案比选模型计算可得,K 线方案关联度系数 $R_1=0.9876$,B 线方案关联度系数 $R_2=0.8554$ 。两个方案的关联度系数都很接近 1,说明两个方案的可行性均较高,但 K 线方案更接近 1,说明 K 线方案在一定程度上优于 B 线方案。

4.2 基于灰色关联度方法比选

4.2.1 灰色关联度简介

客观世界中各类系统都是由诸多因素控制的,这些因素之间都存在一定的关联,但是很难找出主要因素,比如高速公路选线中,影响某段路线方案的因素有地形地貌、地质、相关规划、环境、用地、房屋

拆迁等,但是有时无法判别哪些因素是控制因素,因此引入关联度的概念。灰色关联度分析方法是通过特定的方法找出系统中各因素之间的相互关系,找出主要因素,进而把握关键问题,这种方法简单且准确,因此广泛应用到社会和自然科学各个领域^[7]。

灰色关联度分析方法是将研究对象作为输入层,相关因素作为次输入层,将其看作一个层面上的点,将待比较对象作为比较层,相关因素作为次比较层,对两者分析数据进行对比,并分别量化,计算出输入层对象与比较层对象各影响因素之间的关联程度系数,判别控制对象的主要影响因素,从而比较两个对象的优劣。

4.2.2 灰色关联度比选模型的建立

基于灰色关联度方法建立的比选模型如图6所示。

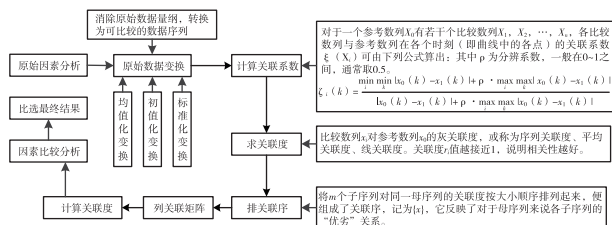


图6 灰色关联度比选模型

4.2.3 方案比选

根据灰色关联度比选模型设计 MATLAB 程序进行计算,得出 K 线方案关联度系数 $X_1=0.9487$, B 线方案关联度系数 $X_2=0.8575$ 。 $X_1>X_2$, 说明 K 线方案更优,但两方案关联度比较接近,证明 B 线方案在一定意义上可行。

5 结论

本文分别采用传统选线设计方法和数理统计方法对金仁桐高速公路沙角大桥段方案进行比选,初步得出以下结论。

(1)金仁桐高速公路沙角大桥段方案 K 线方案优于 B 线方案,推荐采用 K 线方案。

(2)采用 BP 神经网络和灰色关联度两种数理统计方法对金仁桐高速公路沙角大桥段方案进行比

选,比选结果与传统选线方法一致,验证了数理统计方法在高速公路选线方面具有一定的使用价值和验证价值,为高速公路路线方案的综合比选提供了一种新方法和新思路。

(3)高速公路选线过程中,不能刻意追求较高的路线平纵指标,应结合交通量、地形、地质等因素选择合理的平纵指标,在满足服务水平的前提下获得较好的经济效益^[4]。

(4)高速公路选线设计过程中,不仅要考虑建设成本,还要考虑运营成本^[8],因此应尽量采用以路基和一般桥梁为主的明线工程,减少隧道工程,避免出现特殊结构桥梁和特长隧道,以降低高速公路运营期间的养护成本。

(5)社会稳定性在工程建设中的重要性日益凸显,因此高速公路选线过程中,应充分考虑沿线村民的生产生活需要,避免出现社会不稳定风险。

参考文献【REFERENCES】

- [1] 中华人民共和国交通运输部. 公路工程技术标准:JTG B01—2014[S]. 北京:人民交通出版社,2015.
- [2] 中华人民共和国交通运输部. 公路路线设计规范:JTG D20—2017[S]. 北京:人民交通出版社,2017.
- [3] 郭强. 重庆至贵阳铁路选线中主要控制因素的应用[J]. 高速铁路技术,2022,13(2):71-75.
- [4] 周忠德,林安,王彦虎. 复杂条件下山区高速公路枢纽互通方案研究[J]. 山西建筑,2023,49(5):127-130.
- [5] 蒋青松,任建新,周阿鹏,等. 基于 BP 神经网络的货运量预测模型与实证分析——以新疆南疆兵团各师为例[J]. 物流科技,2013,36(9):10-14.
- [6] 张涛,樊文欣,朱芹,等. 基于 BP 神经网络的连杆衬套强力旋压回弹量预测[J]. 特种铸造及有色合金,2017,37(4):380-382.
- [7] 刘思峰,郭天榜,党耀国. 灰色系统理论及其应用[M]. 北京:科学出版社,2004.
- [8] 任国强,尹贻林. 基于范式转换角度的全生命周期工程造价管理研究[J]. 中国软科学,2003(5):148-151.

收稿日期:2024-01-12;修回日期:2024-01-29

作者简介:林 安(1989-),男,硕士,工程师,中铁二院工程集团有限责任公司,从事铁路、高速公路、互通立交线路设计工作。

基于典型二阶惯性系统过载失稳的研究分析及应用^{*}

代洪兵¹, 赵焕玲^{2▲}

(¹ 贵州航天控制技术有限公司, 贵州 贵阳 550009; ² 贵州职业技术学院航空学院, 贵州 贵阳 550023)

摘要: 通过对典型二阶惯性系统传递函数、结构阻尼、伺服电路力矩反馈网络原理等系统分析, 对载体加速度测量过程中, 敏感加速度的惯性器件输出出现系统失稳现象进行详细研究分析, 在伺服电路调试阶段, 减小调整电阻阻值, 优化伺服电路电刚度, 降低系统的固有频率, 从而避免加速度惯性器件因表头结构、装配形成阻尼系数的个体差异, 在量程范围内工作过载导致系统失稳的现象。

关键词: 惯性系统, 过载, 失稳

中图分类号: V19 文献标识码: A 文章编号: 1003-6563(2024)02-0088-04

Analysis and application of overload instability based on typical second-order inertial system^{*}

DAI Hongbing¹, ZHAO Huanling^{2▲}

(¹ Guizhou Aerospace Control Co. Ltd., Guiyang 550009, China; ² College of Aeronautics, Guizhou Vocational Technology Institute, Guiyang 550023, China)

Abstract: Through the analysis of the transfer function of the typical second-order inertial system, the structural damping, the principle of the torque feedback network of the servo circuit, etc., the system instability phenomenon of the acceleration-sensitive inertial device output during the carrier acceleration measurement process is analyzed in detail. And then the servo circuit is debugged. The resistance value of the adjustment resistor is reduced, the electrical stiffness of the servo circuit is optimized, and the natural frequency of the system is reduced, so as to avoid the individual differences in the damping coefficient of the acceleration inertial device caused by the structure and assembly of the meter head, and eliminate the system instability phenomenon caused by work overload within the range.

Keywords: inertia system, overload, instability

1 概述

在飞行系统惯性测量中, 加速度计主要用于测量惯性空间中系统的加速度^[1], 通过系统算法计算出载体的实时飞行高度与距离, 加速度计的性能指标直接影响惯性量测量精度, 是系统惯性测量的关键敏感器件^[2-5]。石英挠性加速度计是惯性测量系统领域应用非常广泛的加速度计, 在工作中通过质

量块敏感系统在惯性空间所受的惯性力, 经伺服电路输出相应的反馈电流, 通过 IF 电路或精密采样电阻进行电压、频率等物理量转换, 系统 ID 电路采集后, 最后输出相应的加速度^[6]。

在工程实践中, 为了掌握加速度计性能, 需要进行精密离心试验, 对加速度计量程进行抽样考核, 由于试验条件限制, 不能对所有加速度计进行量程精密离心试验。检查加速度计动态性能, 主要通过重力场中对加速度计动态性能进行考核, 使用功能

离心,监测加速计输出对加速度计量程指标进行评估。

2 加速度计二阶系统

加速度计主要由表头、伺服电路组成,通过表头质量摆、空气阻尼与系统刚度组成一种“质量-弹簧-阻尼”结构的典型二阶系统,作为惯性力的敏感器件,质量块敏感系统加速度输出,从而测量系统过载。表头结构为封闭系统,加速度计工作中,质量摆在表头结构空间运动时,受到空气阻尼作用,同时受到摆支撑刚度和伺服电路电刚度的作用^[7-9]。加速度计二阶系统见图 1。

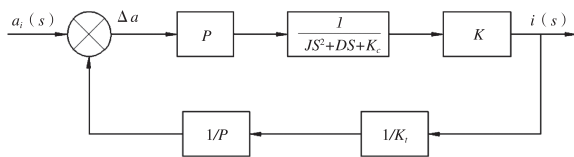


图 1 加速度计二阶系统

加速度计二阶系统力矩器电流对输入加速度的数学传递函数见式(1)^[10]。

$$i(s) = k_i \times \frac{\omega_n^2}{s^2 + 2\omega_n s + \omega_n^2} a_i(s) \quad (1)$$

其中: k_i 为加速度计标度因数; ω_n 为二阶系统固有频率。

$$\omega_n = \sqrt{\frac{K_c + K}{J}} \quad (2)$$

ξ 为二阶系统阻尼系数

$$\xi = \frac{D}{2\sqrt{(K_c + K)J}} \quad (3)$$

式中, K_c 为摆挠性支撑刚度; K 为电刚度,包含伺服电路反馈网络及力矩系数; J 为质量摆转动惯量。

对于加速度计二阶系统,一方面需要有足够的刚度,较快的响应速度,同时要求系统有极高的稳定性。在加速度计表头技术状态固定后,其空气阻尼比、结构支撑刚度便固化下来。从上面的公式中可以看到,通过在伺服回路加入动态补偿(校正)环节,调整电路刚度,使加速度计二阶系统的固有频率发生变化,与表头固定的阻尼结构形成一个稳定的二阶系统,从而保证加速度计的动态性能。在加速度计伺服电路的动态参数调整过程中,一般通过技术状态固化的表头样机在重力场中进行批量调整。加速度计伺服电路动态补偿(校正)环节反馈网络

中的调整电阻见图 2。

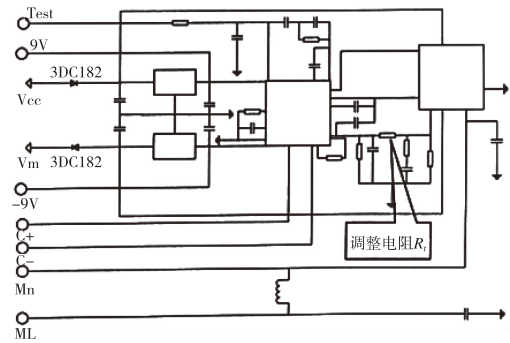


图 2 加速度计伺服电路动态补偿环节反馈网络

3 量程功能离心

加速度计在调试过程中,使用功能离心机对加速度计施加离心加速度^[11-12],测试加速度计的输出,通过量程功能离心,对加速度计进行量程性能测试。量程功能离心测试过程中,使用示波器监视加速度计输出,在整个量程加载过程中,加速度计输出波形见图 3^[13]。

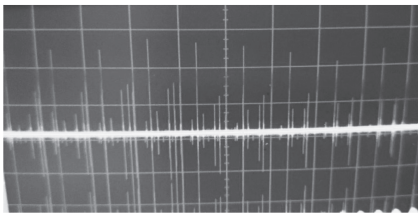


图 3 加速度计量程功能离心输出波形

工程实践中,在不断增大施加的过载过程中,当离心机施加到一定的加速度后,个别加速度计会出现振荡输出波形,见图 4。

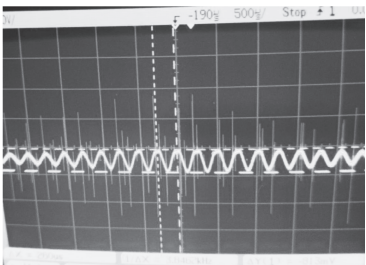


图 4 振荡输出波形

从图 4 中可以看出,示波器监测加速度计输出波形为频率 3.8 kHz、幅值 813 mV(标度因数为 35 mV/g)的振荡曲线,随采样时间推移,振幅减小。

作为一个典型的二阶系统,当系统阻尼系数 $\xi=0$ 与 $0<\xi<1$ 时,系统的单位阶跃图如图 5^[14]所示。

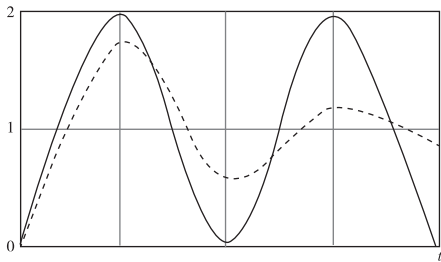


图 5 系统单位阶跃图

在加速度计量程功能离心过程中,加速度计输出振荡波形与典型二阶系统阻尼系数 $\xi=0$ 时的阶跃波形一致,加速度计工作在失稳状态。

4 系统失稳分析与应用

为了满足系统固有频率、超调等动态参数,在重力场条件下(+1g),对伺服电路与技术状态固化的加速度计表头样件进行联调联试,通过反馈网络调试环节调整电阻,保证系统的动态性能。实际工程中,由于摆结构差异,零件加工、装配误差,加速度计表头会出现差异,个别装配的表头与用于伺服电路调试的表头样件出现较大差异。

通常在+1g 的输入状态下,对加速度计的动态参数进行测量,此时质量摆的稳态偏角很小,质量摆处于结构活动间隙中间,质量摆两侧的空气阻尼几乎相同。然而在工作过程中,当加速度计敏感到量程范围内系统大过载时,质量摆会按载荷的大小形成一个稳态摆偏角,在伺服电路输入的平衡电流作用下,质量摆在此稳态偏角做稳态震荡。此时表头内部间隙的空气阻尼对质量摆的作用会发生变化,系统阻尼会发生变化,当二阶系统阻尼达到临界阻尼时,加速度计二阶系统不再构成一个稳定收敛的系统,导致输出不稳定。在工程实践中,由于不能在量程范围内进行动态性能测试,为了避免加速度计在量程范围内出现失稳情况,对装配伺服电路的加速度计进行量程功能离心试验考核,试验过程中通过监测系统输出波形,检查加速度计的动态性能,对出现失稳的二阶系统的系统参数进行优化。

从式 3 中可以看出,系统阻尼系数与质量摆转动惯量、结构支撑刚度及伺服电路反馈网络电刚度有关,其中质量摆转动惯量与质量摆有关。工程实

践中,调整质量摆容易影响标度因数;另外,由于表头已经封装完成,内部结构及空气阻尼不能改变,同时,伺服电路反馈网络电刚度远大于结构支撑刚度,因此,减小伺服电路反馈网络电刚度,使系统阻尼系数大于零,是优化系统参数、调节二阶系统阻尼系数的主要手段。

从式(2)中可以看出,减小伺服电路反馈网络电刚度,系统固有频率会降低。因此在伺服电路与表头样机进行联调时,通过调整电阻 R_f ,使系统固有频率适当降低,从而满足个别差异表头在量程范围内的动态性能。

通过改变调整电阻阻值,对重力场的系统固有频率、带宽进行调整,系统参数调整情况见表 1^[15]。

表 1 系统参数调整情况

伺服电路编号	固有频率/Hz	带宽/Hz	调整电阻 R_f 状态
1	441	1021	阻值减小
2	431	1035	阻值减小
3	550	1321	阻值增大
4	620	1750	阻值增大

对在量程功能离心过程中出现失稳的 2 只加速度计表头,分别与系统固有频率、带宽参数调整后的 4 只伺服电路进行装配,开展量程功能离心试验。其中,与 1#、2#伺服电路进行装配后,在量程功能离心试验过程中没有出现失稳现象;与 3#、4#伺服电路进行装配后,在量程功能离心试验过程中失稳现象依然存在。通过试验结果,减小伺服电路反馈网络电刚度,降低系统固有频率、带宽,能够有效避免系统在过载工作中失稳。

5 结论

经过分析研究与工程试验验证,在量程范围内,可以通过量程功能离心,对加速度计二阶系统动态特性进行考核。对于高过载失稳的加速度计,通过减小伺服电路反馈网路调整电阻,降低伺服电路电刚度,降低加速度计固有频率,与阻尼系数存在个体差异的加速度计表头相匹配,从而保证该类加速度计二阶系统在量程范围内工作的稳定性。

参考文献【REFERENCES】

[1] 宫献宽. 航空机载惯性导航系统[M]. 北京:国防工业出版社,2012:36-37.

泥炭质土层劲性复合桩承载性能试验研究

曾章波,王 夏,董明名

(中国电建集团华东勘测设计研究院有限公司,浙江 杭州 311122)

摘 要: 泥炭质土作为云南地区特有的土质,是一种特殊的软土地基,这使得对于桩基的选择成为重中之重。劲性复合桩是一种利用水泥土桩内部插入相应芯桩组合而成的新桩型,对承载性能有很大提升,并且对软土地基处理有良好的效果。本文通过室内模型试验与 Midas GTS NX 有限元数值分析,研究不同芯桩长度及不同截面大小的劲性复合桩的荷载-沉降关系。试验表明,劲性复合桩在泥炭质土层中具有大直径桩的特性,荷载-沉降曲线均呈“缓降”型;芯桩承担主要荷载,芯桩扩大 12% 面积,沉降位移下降 8% 左右,芯桩长度增加 33%,沉降位移减少 20% 左右。

关键词: 泥炭质土,劲性复合桩,室内模型试验,有限元数值模拟

中图分类号:TP391.9 文献标识码:A 文章编号:1003-6563(2024)02-0091-06

Experimental study on bearing capacity of stiff composite pile in peat soil

ZENG Zhangbo, WANG Xia, DONG Mingming

(Power China Huadong Engineering Co. Ltd., Hangzhou 311122, China)

Abstract: Peat soil is a special soft soil foundation in Yunnan, which makes the choice of pile foundation become the top priority. Stiff composite pile is a new type of pile which is composed of cement-soil pile and corresponding

- [2] 付红坡,王晓东,苗风海. 石英加速度计测试数据管理系统设计与应用[J]. 自动化仪表,2019,34(6):79-86.
- [3] 王宏力,何星,陆敬辉,等. 惯性测量组合智能故障诊断及预测技术[M]. 北京:国防工业出版社,2017:38-56.
- [4] 王世锦. 飞机仪表[M]. 北京:科学出版社,2013:136-172.
- [5] 郭爱房. 传感器原理及应用[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,2021:32-36.
- [6] 赵焕玲. 高稳定角动量磁滞同步电机设计与应用[J]. 南方农机,2022,53(2):120-123.
- [7] 陈艳红. 传感器技术及应用[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,2021:5-9.
- [8] 罗志增,席旭刚,高云园. 智能检测与传感器[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,2021:33-39.
- [9] 朱建设. 民机传感器系统[M]. 上海:上海交通大学出版社,2015:94-186.
- [10] 宫淑丽,周洁敏. 民航机载传感器及检测技术[M]. 北京:科学工业出版社,2019:30-35.
- [11] 胡盛斌,陆文华. 航空器控制理论基础[M]. 北京:国

- 防工业出版社,2015:53-57.
- [12] 肯尼斯·R·布里汀[M]. 王国臣,李倩,高伟,译. 北京:国防工业出版社,2017:100-103.
- [13] 赵焕玲. 姿态测量装置直流电源输出滤波电路设计与应用[J]. 机床与液压,2014,42(18):117-120.
- [14] 张宣妮,邹江,谢晓敏. 传感器技术应用[M]. 西安:西北工业大学出版社,2018:20-24.
- [15] 纪传佳. R-264 高密度重整催化剂的工业应用[J]. 炼油技术与工程,2019,49(10):46-49.

收稿日期:2023-02-07;修回日期:2023-02-07

基金项目:2023 年校级重点课题(2023ZD10);贵州开放大学(贵州职业技术学院)、贵州远程教育基地、贵州远程教育学会课题阶段性成果。

作者简介:代洪兵(1975-),男,学士,高级工程师,研究方向:仪器仪表及惯性技术。

▲通讯作者:赵焕玲(1975-),女,硕士,副教授,研究方向:液压技术与传感器惯性技术。

core pile. It greatly improves the bearing capacity and has good effect on soft soil foundation. In this paper, through indoor model test and Midas GTS NX finite element numerical analysis, the load-settlement relationship of stiff composite piles with different core pile lengths and different section sizes is studied. The test results show that the stiff composite pile has the characteristics of large diameter pile in peat soil layer, and the load-settlement curves show a slow drop trend. The core pile bears the main load. The settlement displacement decreases by about 8% when the core pile expands by 12%, and the settlement displacement decreases by about 20% when the core pile length increases by 33%.

Keywords: peat soil, stiff composite pile, indoor model test, finite element numerical simulation

0 引言

云南省广泛分布着泥炭质土,泥炭质土具有强度低、压缩性高、含水率高等缺点,传统工程桩型很难有效、经济的满足工程建设对承载力和沉降的要求^[1]。劲性复合桩是近年来出现并发展的一种新工艺,它是由刚性桩和外包水泥土组成的组合截面构件,通过在水泥土搅拌桩初凝前同心插入刚性芯桩,形成具有扩体形态和力学特性的一种复合桩型^[2]。劲性复合桩利用直径较大的水泥土桩提供摩擦力,同时利用高强度、大刚度的芯桩来承担与传递荷载,既可以发挥刚性桩的高承载力特性又可以利用水泥土桩侧摩阻力高的优势^[3]。近年来关于劲性复合桩已有不少国内外学者进行了试验研究:Voottipruex 等^[4]利用有限元软件分析,结果发现劲性复合桩的芯长比对承载力的影响很显著。王安辉等^[5]基于 ABAQUS 软件模拟对比分析了 SC 桩和 PHC 管桩的水平受力特征和破坏性状,发现在相同水平荷载下,SC 桩的桩身位移和弯矩均明显低于 PHC 管桩。Gao 等^[6]通过现场进行劲性复合桩的静载荷试验,发现劲性复合桩的沉降是水泥土搅拌桩的 0.4 倍。卢昱宏^[7]利用室内模型试验研究楔形芯桩与水泥土桩组合成的劲性复合桩在荷载作用下的桩身变化,结果发现,楔角的最优范围在 $1.6^{\circ} \sim 2.4^{\circ}$ 之间,最优含芯率范围在 10% ~ 25% 之间。周威^[8]等通过现场单桩静载试验得出劲性复合桩极限承载力为同直径混凝土灌注桩的 1.39 ~ 1.69 倍。上述研究为劲性复合桩的研究打下了理论基础。

因此,针对云南地区泥炭质土地层情况,通过进行室内模型试验与 Midas GTS NX 有限元数值模拟,研究探讨泥炭质土层中劲性复合桩的承载力特性,以期为后续工程应用提供理论参考。

1 模型试验概况

1.1 模型桩及材料

试验在内径 700 mm、高 900 mm 的铁质模型箱内进行,本文的模型桩设计为 6 种桩型,(SO)水泥土搅拌桩、(GO)钢管桩以及(H1 ~ H4)劲性复合桩,对应桩型的相关尺寸见表 1。

表 1 模型桩的设计尺寸

桩型	外桩桩径 /mm	外桩桩长 /mm	芯桩外径 /mm	芯桩内径 /mm	芯桩桩长 /mm
SO	100	800			
GO			48	43	800
H1	100	800	48	43	800
H2	100	800	48	45.6	800
H3	100	800	48	43	600
H4	100	800	48	45.6	600

试验用土选用昆明市滇池东沉降带西部边缘地区某工程的泥炭质土,并过 5 mm 筛,避免试验土料不均匀系数过大。严格参照《土工试验方法标准》^[9],对试验土样进行基本物理力学指标试验,试验结果见表 2。

表 2 试验用土的物理力学指标

天然含水率 /%	孔隙 比	粘聚力 /kPa	内摩 擦角	液性指数 I_L	塑性指数 I_P	含水率 /%
260	6.24	21.7	5.7	0.78	88	37.6

水泥土桩制备,水泥选用普通硅酸盐水泥 PO42.5,水泥参量为 20%,水灰比 0.5,根据《水泥土配合比设计规程》^[10]将泥炭质土含水率控制在 50%。充分搅拌并养护 14 天后测得水泥土的无侧限抗压强度为 234.8 kPa,根据相关学者^[11]对水泥土桩弹性模量分析,弹性模量可取 E_{50} (水泥土强度

为 50% 时的弹性模量)。并利用公式(1)得出 E_{50} 为 30 MPa。

$$E_{50} = 120f_{cu} \quad (1)$$

式中: f_{cu} — 水泥土的无侧限抗压强度。

1.2 试验方案

试验装置由模型箱、分离式液压千斤顶、位移计、荷载传感器及静态应变仪组成。模型箱内径 700 mm、高 900 mm,所用材料为钢材。试验加载装置由油压千斤顶和反力架两部分组成,油压千斤顶与模型桩接触部分安装有量程 50 kN 的压力传感器,可以实现模型桩试样过程的施加力的量测。位移计与桩顶相连,以测定模型桩桩顶位移变化,加载装置见图 1。

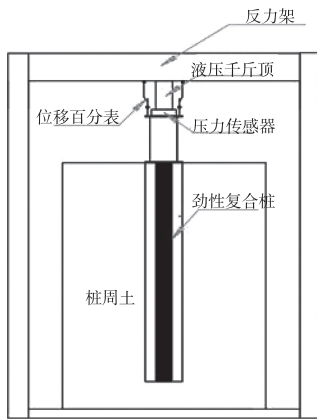


图 1 加载装置示意图

根据《建筑地基基础设计规范》(GB50007—2011)^[12]、《建筑基桩检测技术规范》(JGJ94—2008)^[13]的相关规定,本文的试验加载采用慢速维持荷载法,并按照分布施加荷载的方式,先施加一级荷载,待桩整体的沉降达到稳定不变以后,再施加下一级的荷载。加载方式如下:

- 1) 5 kN 的力分 10 次加载,每次加载 0.5 kN,初始加载是要施加加载值的 2 倍;
- 2) 在前一级荷载施加后,间隔 10 min、15 min 测读桩顶沉降量,基本稳定后每 30 min 测读一次桩顶沉降量;
- 3) 当荷载沉降不在发生任何变化时,才可进行下一级;
- 4) 卸载过程,大约一级在一个小时左右,并且中间大约是分为四分之一和二分之一时间测读桩顶沉降量后,即可卸下一级荷载。

当出现以下情况时可结束加载:

- 1) 在荷载施加过程中,若沉降值突然增大,且增大到 2 倍及以上时,并在规定时间内无法保持稳定;
- 2) 加载达到最大加载值或是沉降值过大,到达模型箱底部。

1.3 试验结果及分析

对(SO)水泥土搅拌桩、(GO)钢管桩以及(H1~H4)劲性复合桩进行加载试验,通过荷载传感器和桩顶位移计得出的 6 种桩的荷载位移数据见表 3, H1~H4 荷载位移见图 2, SO 和 GO 沉降位移见图 3。

表 3 沉降数值表

荷载/kN	沉降/mm					
	SO	GO	H1	H2	H3	H4
1.0	6.50	3.59	3.18	3.53	4.32	4.45
1.5	9.43	4.98	5.03	5.64	6.83	6.98
2.0	12.58	6.85	7.05	7.68	9.21	9.53
2.5	16.33	9.24	9.19	10.13	11.83	12.32
3.0	20.42	14.42	11.81	12.68	14.45	14.94
3.5	24.83	23.12	13.82	15.13	17.03	17.83
4.0	32.87	35.13	16.54	17.89	19.87	20.79
4.5			19.59	21.32	23.45	24.67
5.0			22.59	25.43	27.91	30.12
5.5			27.64	30.21	34.47	37.39
6.0			35.12	38.21		

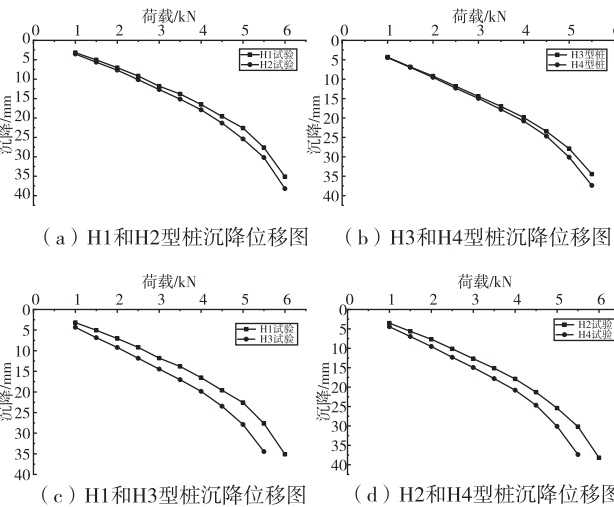


图 2 劲性复合桩沉降图

由图 2 可知,4 种劲性复合桩在泥炭质土层中沉降趋势大致相同,均为“缓降”型。由图 2(a)、(b)可知,劲性复合桩中芯桩面积对沉降的影响较大,通过扩大 12% 芯桩面积,位移沉降降低 8% 左右。而从图 2(c)、(d)可知,钢管芯桩长度的增加对劲性复合桩沉降的影响较小,增长 33% 芯桩长度,位移沉降下降 20% 左右。

从图 2(c)、(d)中发现,当加载开始阶段,沉降位移曲线呈现线性变化,曲线几乎呈现出直线的状态,此时的复合桩处在弹性阶段。随着荷载的增加,直线变化为曲线,桩的沉降值也随之不断增加。对于 H1 和 H2 型桩,当荷载到达 6 kN 时,其沉降增长较大;对于 H3 和 H4 型桩,当荷载到达 5.5 kN 时,其沉降值增长较大。此时的复合桩与桩周土之间以及桩本身发生了相对程度的破坏,使得复合桩失去原有的承载性能。

如图 3,相较于劲性复合桩,水泥土桩与钢管桩的承载能力相对较弱,且桩本身以及桩与土之间的破坏荷载也相对减小很多。对于钢管桩而言,试验开始时沉降较小,几乎与劲芯复合桩相同,但当达到 2.5 kN 后沉降迅速增大,此时表明钢管桩与地基土发生相对破坏,无法继续承受荷载。对于水泥土桩而言,虽然沉降没有突发的变化,但由于其是自身刚度较小,在高荷载作用时,除发生沿着土体下沉外还会产生明显的压缩变形。劲性复合桩荷载沉降曲线为“缓降”型,表现为大直径摩擦桩的承载特性,说明芯桩与水泥土桩可以有效的协同工作。

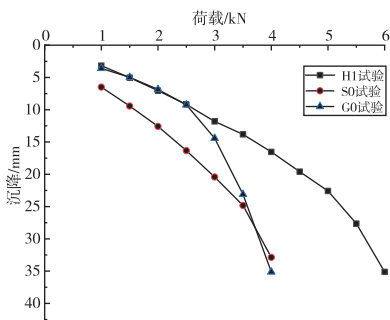


图 3 H1、SO、GO 型桩沉降位移图

2 有限元数值模拟

2.1 模型建立

本次建模参照上述室内模型试验尺寸建立,复

合桩地基为直径 700 mm、高 900 mm 的圆柱体,桩的种类尺寸参照表 1 建立。

本模型分为三部分:第一部分是地基土,地基土假定为各项同性的均匀材料,属性选用莫尔-库伦弹塑性本构模型,建模采用实体模型;第二部分是水泥土桩,水泥土桩假定为弹性材料,属性选为弹性本构模型,无需勾选结构,建模同样采用实体模型;第三部分为钢管芯桩,钢管桩使用弹性材料,同时要勾选结构,属性使用线弹性本构模型,建模使用一维梁单元进行模拟。土层与桩的相应物理力学参数见表 4。

表 4 土层、桩物理力学参数

类型	弹性模量 E/kPa	泊松比	容重 $\gamma/(\text{kN}/\text{m}^3)$	粘聚力 c/kPa	内摩擦角
泥炭质土层	1056	0.38	11.6	21.7	5.7
水泥土桩	30000	0.33	20.0		
钢管桩	2×10^8	0.30	78.0		

本模型土层及水泥土桩选用 3D 实体单元,钢管芯桩选用 1D 梁单元,利用混合网格生成器(六面体形状)进行单元格划分。由于劲性复合桩是摩擦型桩,在 Midas GTS NX 对于桩界面单元要考虑水泥土桩与土层的地质情况,因此设置了 Coulomb 摩擦界面,同时考虑法向和切向两者共同的位移相关性,能更加准确地表示桩土之间的相对摩擦。划分完成的模型图见图 4。

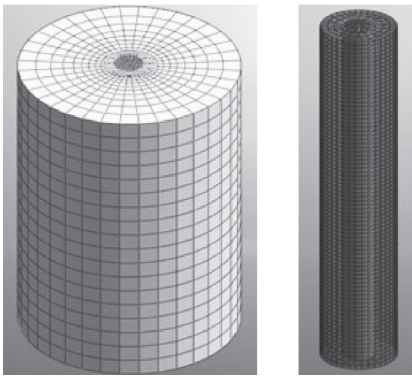


图 4 劲性复合桩模型及网格划分示意图

对于桩土界面设置,最为重要的两个参数是虚拟厚度系数 t_v 以及强度折减系数 R 。虚拟厚度系数一般取值范围在 0.01 ~ 0.1 之间,且当结构和土体之间的强度差值越大时,该值取得越小。强度折减系数取值参考表 5^[14]。

表 5 强度折减系数

结构材料/土体类型	强度折减系数 R
钢材/砂土	0.6~0.7
钢材/粘土	0.5
混凝土/砂土	0.8~1.0
混凝土/粘土	0.7~1.0

2.2 荷载及约束

此次 Midas GTS NX 模型,加载采用设置幅值的方法等量逐级加载,参考数值设定为 5 kN,在劲性复合桩的模拟中,水泥土桩设计为实体桩,钢管桩设计成梁单元。在加载方式中,实体桩选择均布压力加载,而钢管桩选择集中力加载,且在布置荷载时均在整体的桩顶上方加载相应荷载,已达到与实际室内模型试验相符。

对于模型外部约束而言,地基的约束采用 Midas GTS NX 中的自动约束,将地基周围进行 X 轴和 Y 轴方向的位移约束,而地基地部则是进行 X 轴、Y 轴和 Z 轴方向的全部位移约束。由于芯桩是以梁单元进行模拟,因此要进行 Z 方向上的转动约束,以防止在计算时由于约束而发生计算失败。在进行最后的分析时,由于地基和桩是两个本分,为了能够模拟出初始地基的情况需要对水泥土桩进行属性的修改,将预先设置成的土层的属性转换成水泥土桩的属性,以便达到实际的压桩情况。

2.3 模型计算结果及分析

2.3.1 荷载沉降关系

通过 Midas GTS NX 分析 6 种不同桩型在相同荷载作用下的受力情况,得出了相应的沉降大小,并与室内模型试验的数值进行相应的对比,有限元模拟中 6 种不同桩型在荷载下的位移图见图 5。

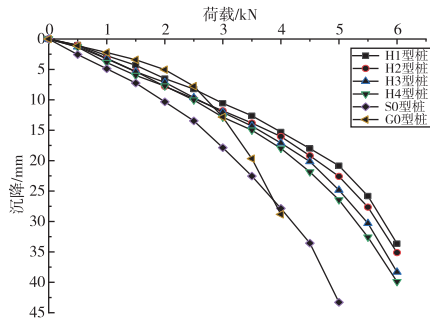


图 5 模型桩沉降位移图

由图 5 可知,劲性复合桩在泥炭质土层荷载-沉降曲线表现为“缓降”型,荷载较小时,荷载与沉降之间近似为线性关系。随着荷载的增加,复合桩边缘处土体首先屈服,刚度下降,当荷载达到 5 kN 时,复合桩荷载-沉降曲线开始弯曲。

钢管桩在 4 kN 荷载作用时,已发生位移破坏。对于钢管桩这样的端承桩而言,在泥炭质土层这种软土地基,不能够发挥全部承载性能,当荷载值相对较大时,由于泥炭质土本身的特性,无法承担钢管桩桩端的承载力,且钢管桩侧摩阻力也无法发挥,导致位移沉降增加,发生破坏。

水泥土桩在每级荷载下,位移是 6 种桩型中的最大值。水泥土桩由水泥加泥炭质土制成,自身刚度较小,荷载作用时,产生明显压缩变形,使沉降位移增大。

2.3.2 试验与模拟对比

将室内模型试验与 Midas GTS NX 数值模拟的结果进行对比分析,如图 6、图 7 所示。

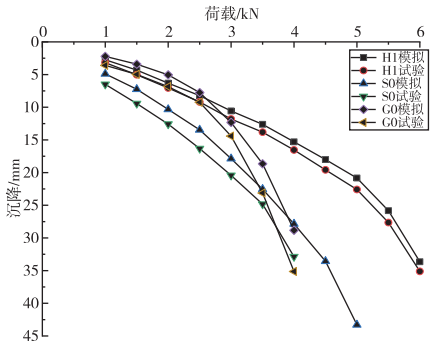


图 6 H1、S0、G0 对比图

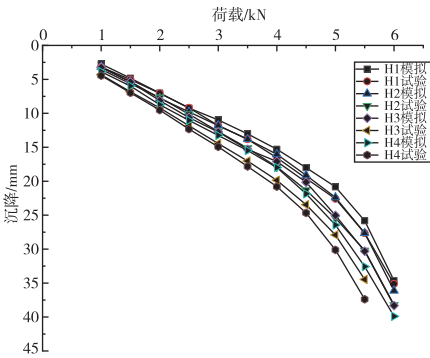


图 7 H1-H4 对比图

从图 6 和图 7 可以看出,数值模拟的荷载沉降曲线与室内模型试验得出的曲线趋势基本相符。对于劲性复合桩而言,荷载超过 4.5 kN 时,室内模型

试验位移值增大较明显;水泥土桩则是在 3.5 kN 后两者出现明显的差别;而对于钢管桩则在不同荷载下的沉降都有所增加。其主要原因有如下几个方面:

第一,在试验过程中,由于位移测量是通过百分表来测定的,在试验过程中会由于人为操作而造成些许误差;第二,模拟过程是理想化的状态,其地基情况、桩的形成,都是以参数来完全控制的,而在实际的试验过程中,由于地基在填筑过程中会出现诸多不确定因素导致室内模型试验的桩基承载性能较弱;第三,是在参数的取值上无法达到完全的准确。

通过对 6 种桩型进行室内模型试验与 Midas GTS NX 数值模拟分析,荷载-沉降曲线在变化趋势上大体一致,皆呈现“缓降”型曲线,表现为大直径桩;在低荷载时二者计算结果相近。

3 结论

1) 劲性复合桩对于泥炭质土层有较好的承载能力,其荷载-沉降曲线呈现“缓降”型,表现为大直径桩承载特性。

2) 泥炭质土层中,劲性复合桩芯桩面积对沉降的影响较大,通过扩大 12% 芯桩面积,位移沉降降低 8% 左右,钢管芯桩长度的增加对劲性复合桩沉降的影响较小,增长 33% 芯桩长度,位移沉降下降 22% 左右。

3) 泥炭质土层中,钢管桩受荷载作用初始沉降较小,但随着荷载增加沉降迅速增加;水泥土桩刚度小,受荷载作用产生弹性压缩,使沉降位移增加。劲性复合桩结合二者特点,使钢管桩与水泥土桩协同工作,提高软体地基承载能力。

4) 室内模型试验与 Midas GTS NX 数值模拟在低荷载时二者计算结果相近;当荷载较大时应充分考虑劲性复合桩实际的工作状况。

参考文献【REFERENCES】

[1] 桂跃,余志华,刘海明,等.高原湖相泥炭土固结系数变化规律试验研究[J].岩石力学与工程学报,2016,35

(S1):3259-3267.

[2] 朱建新,金波,包华,等.劲扩桩的施工方法:CN112227349A[P].2021-01-15.

[3] 王安辉,章定文,谢京臣.软黏土中劲性复合桩水平承载特性 p-y 曲线研究[J].岩土工程学报,2020,42(2):381-389.

[4] VOOTIPRUEX P, BERGADO D T, SUKSAWAT T, et al. Behavior and simulation of deep cement mixing (DCM) and stiffened deep cement mixing (SDCM) piles under full scale loading[J]. Soils and foundations, 2011, 51(2): 307-320.

[5] 王安辉,章定文,刘松玉,等.水平荷载下劲性复合管桩的承载特性研究[J].中国矿业大学学报,2018,47(4):853-861.

[6] GAO X N, LIU S, DONG P. Application of concrete-cored DCM pile in soft ground treatment of highway bridgehead[C]// Proceedings of the Fourth International Conference on Grouting and Deep Mixing. New Orleans: American Society of Civil Engineers, 2012: 261-271.

[7] 卢昱宏.楔形劲芯水泥土组合桩承载特性研究[D].株洲:湖南工业大学,2020.

[8] 周威,包华,彭杰,等.劲扩复合桩竖向抗压承载特性对比试验[J].科学技术与工程,2022,22(9):3696-3701.

[9] 中华人民共和国住房和城乡建设部.土工试验方法标准:GB/T 50123—2019[S].北京:中国计划出版社,2019.

[10] 中华人民共和国住房和城乡建设部.水泥土配合比设计规程:JGJ/T 233—2011[S].北京:中国建筑工业出版社,2011.

[11] 钟洪波.水泥土内植混凝土加劲桩复合挡墙受力机理及工程应用[D].广州:广州大学,2016.

[12] 中华人民共和国住房和城乡建设部.建筑地基基础设计规范:GB 50007—2011[S].北京:中国计划出版社,2012.

[13] 中华人民共和国建设部.建筑桩基技术规范:JGJ 94—2008[S].北京:中国建筑工业出版社,2008.

[14] 黄炫栩.深厚软土地区坑中坑的影响特性研究[D].广州:广州大学,2019.

收稿日期:2023-02-27;修回日期:2023-02-27

作者简介:曾章波,中国电建集团华东勘测设计研究院有限公司员工。