

## 黄芪建中汤及其组方单味药化学成分与体内代谢研究进展

靳志东, 李 科, 李爱平, 秦雪梅\*, 刘月涛\*

山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

**摘 要:** 黄芪建中汤出自东汉张仲景的《金匱要略》, 全方由黄芪、白芍、桂枝、甘草、生姜、大枣、饴糖 7 味中药组成。临床上主要用于治疗消化性溃疡、十二指肠溃疡、胃食管反流等疾病。通过回顾近年来黄芪建中汤及其组方单味药的研究文献, 对黄芪建中汤及其组方中单味药的主要化学成分及其体内代谢途径、代谢反应和代谢产物进行综述, 为黄芪建中汤的物质基础研究提供科学参考。

**关键词:** 黄芪建中汤; 化学成分; 体内代谢; 代谢途径; 代谢产物

中图分类号: R284, R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)18-4495-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.033

## Research progress on chemical composition and metabolism of Huangqi Jianzhong Decoction and its constituent herbal medicines

JIN Zhi-dong, LI Ke, LI Ai-ping, QIN Xue-mei, LIU Yue-tao

Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

**Abstract:** Huangqi Jianzhong Decoction is recorded in *Synopsis of the Golden Chamber* by Zhong-jing Zhang in the Eastern Han Dynasty. It consists of seven herbs including *Astragali Radix*, *Cinnamomi Ramulus*, *Paeoniae Radix Alba*, *Jujubae Fructus*, *Zingiberis Rhizoma Recens*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and *Saccharum granorum*. Clinically, it is mainly used to treat peptic ulcer, duodenal ulcer, gastroesophageal reflux and other diseases. By reviewing the research literatures of Huangqi Jianzhong Decoction and its components in recent years, the main chemical constituents, metabolic pathways, metabolic reactions and metabolites of Huangqi Jianzhong Decoction and its components were summarized provide scientific reference for the material basis research of Huangqi Jianzhong Decoction.

**Key words:** Huangqi Jianzhong Decoction; chemical composition; metabolism *in vivo*; metabolic pathways; metabolites

黄芪建中汤最早记载于东汉张仲景的《金匱要略》, 由黄芪、白芍、桂枝、甘草、生姜、大枣和饴糖 7 味中药组成。其中黄芪和饴糖共为君药, 益气固表、补虚乏、健脾胃; 桂枝和白芍共为臣药, 通阳散寒、补中益气; 生姜和大枣共为佐药, 温胃健脾; 甘草为佐使两用, 和中缓急。近年来, 大量的研究表明, 该方治疗消化性溃疡<sup>[1-2]</sup>、十二指肠溃疡、胃食管反流<sup>[3]</sup>等疾病疗效确切。此外还有镇静、解痉、降血糖<sup>[4]</sup>、调节血液成分<sup>[5]</sup>、抗氧化、调节免疫功能<sup>[6]</sup>等作用。有关黄芪建中汤复方的化学组成、体内代谢成分研究较少, 本文从其组方单味药的角度予以综述, 为黄芪建中汤的物质基础研究提供科学参考。

### 1 黄芪建中汤复方的化学成分及体内代谢研究

有关黄芪建中汤复方化学成分的研究仅见本课题组采用 UHPLC-Q Exactive 轨道阱高分辨质谱, 在线鉴定了 71 种化学成分<sup>[7]</sup>。其中来源于黄芪的主要有黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、红车轴草素等; 来源于白芍的主要有芍药苷、芍药苷酯等; 来源于甘草的主要有甘草苷、甘草素、异甘草素等; 来源于生姜的主要有姜酚酮和姜辣素; 来源于桂枝的有肉桂酸。有关该方的体内代谢研究未见报道。

### 2 组方单味药的化学成分和体内代谢研究

#### 2.1 黄芪的化学成分及体内代谢研究

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*

收稿日期: 2019-02-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31570346); 国家自然科学基金资助项目 (81703697)

作者简介: 靳志东 (1997—), 男, 山西长治人, 在读硕士, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel: 15735177498 E-mail: 1203980864@qq.com

\*通信作者 刘月涛, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel/Fax: (0351)7018379 E-mail: yuetaoliu@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分研究。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

(Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。黄芪中的化学成分主要有黄酮类、皂苷类和多糖类, 此外还有氨基酸类等微量成分。其中黄酮类化合物主要有毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、二羟基黄酮、山柰黄素、异黄烷及其苷和芦丁等<sup>[8]</sup>。皂苷类化合物主要有黄芪皂苷 I~VII, 异黄芪皂苷 I、II、VI, 绵毛黄芪皂苷 I、II、III、V、VI, 新黄芪皂苷 I 和膜荚黄芪皂苷 II 等<sup>[9]</sup>。多糖成分主要有葡聚糖和杂多糖。葡聚糖包括水溶性葡聚糖和水不溶性葡聚糖; 杂多糖大多是水溶性酸性杂多糖<sup>[10]</sup>。

目前, 关于黄芪化学成分的体内代谢研究较为全面, 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素等在人和大鼠尿液中主要以原型物质和羟基化、去羟基化、去甲基化、去糖基化、葡萄糖醛酸化等 II 相代谢反应产物存在。其中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素在血液和尿液中均检测到其原型成分<sup>[11]</sup>, 由此可推测这 3 种物质为黄芪的主要体内代谢原型成分。也有研究发现, 黄芪中多种成分之间在体内代谢中可以互相转化, 如毛蕊异黄酮和毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮和芒柄花素等(图 1)。

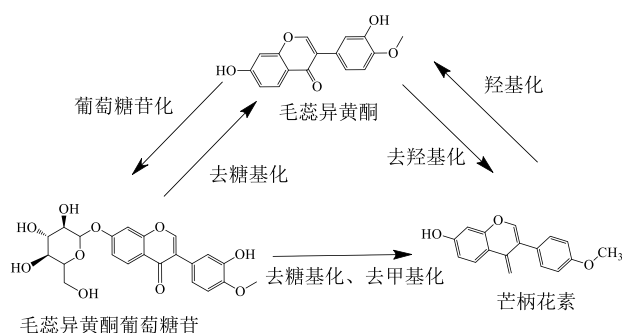


图 1 毛蕊异黄酮及其苷、芒柄花素之间的相互转化

Fig. 1 Mutual transformation of calycosin and their glycosides and fermononetin

**2.1.1 毛蕊异黄酮的代谢** 大鼠 ig 给予毛蕊异黄酮, 检测其在外周血、肝脏、尿液、粪便中的代谢物, 结果分别检测到 18、13、19、5 种代谢物, 推测其代谢途径有羟基化、葡萄糖苷化、戊糖苷化、聚合反应、脱羟基、脱甲基、葡萄糖醛酸化等; 其代谢产物主要有芒柄花素、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、红车轴草素等<sup>[12]</sup>。

**2.1.2 毛蕊异黄酮葡萄糖苷的代谢** 大鼠 ig 给予

毛蕊异黄酮葡萄糖苷, 在尿液中可检测到 41 个代谢产物, 代谢途径主要有去甲基化、去羟基化、羟基化、去糖基化等; 代谢产物主要有 8-羟基毛蕊异黄酮、芒柄花素、红车轴草素、大豆苷元等<sup>[13]</sup>。

**2.1.3 芒柄花素的代谢** 王守丽等<sup>[12]</sup>研究健康成人口服黄芪汤前后血浆代谢谱的变化, 结果发现芒柄花素只有一部分以原型直接吸收入血, 另一部分代谢为其葡萄糖醛酸化产物芒柄花素葡萄糖苷后再吸收入血。

**2.1.4 环黄芪醇的代谢** 环黄芪醇为黄芪甲苷的苷元, 与黄芪甲苷相比, 环黄芪醇的相对分子质量小, 口服生物利用度高。通过研究其在大鼠体内的代谢, 发现其在肝脏中几乎不发生代谢, 而代谢途径主要为甲基化和氧化等。由此证明口服环黄芪醇几乎无肝脏首关效应<sup>[14]</sup>。

**2.1.5 黄芪皂苷类成分的代谢** 黄芪皂苷类成分极性大, 口服生物利用率低, 往往需要在体内代谢转化为容易吸收入血的成分而发挥药效。孟欣桐等<sup>[15]</sup>研究黄芪皂苷 I~III、黄芪甲苷在人源肠道菌群中的代谢, 发现其主要通过脱羟基、脱乙酰基和脱氢等反应, 将黄芪皂苷 I~III 和黄芪甲苷转化成较易吸收入血的环黄芪醇。

大鼠 ig 给予黄芪甲苷后, 收集其血浆、尿液、胆汁、粪便, 从中检测到 22 种代谢物, 发现黄芪甲苷主要发生水解、葡萄糖醛酸化、硫酸化和脱氢等反应<sup>[15]</sup>。

**2.1.6 黄芪多糖的代谢** 张宇等<sup>[16]</sup>采用化学鉴别法和色谱法鉴定黄芪多糖在大鼠体内的代谢形式, 结果发现黄芪多糖在动物体内以分解为单糖或低聚糖的方式进行代谢。

## 2.2 桂枝的化学成分及体内代谢研究

桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝。桂枝中的主要化学成分为有机酸类和挥发油类<sup>[17]</sup>。有机酸类成分以桂皮酸为主, 还含有少量的 2-甲氧基桂皮酸、反式-邻羟基桂皮酸、4-羟基苯甲酸、原儿茶酸、苯甲酸、对羟基苯甲酸等成分<sup>[18-19]</sup>。挥发油类成分以桂皮醛为主, 还包括桂皮醇、甲氧基桂皮醛、苯甲醛、3-羟基苯甲醛、苯丙醛、原儿茶醛、香草醛、4-羟基-2-甲氧基反式肉桂醛、3,5-二甲氧基-4-羟基反式桂皮醛、丁香醛等<sup>[20-21]</sup>。

目前, 有关桂枝体内代谢的文献报道较少, 大多文献为含有桂枝复方的入血成分研究。研究表明, 桂枝中入血成分主要为桂皮酸、原儿茶酸等<sup>[22-23]</sup>, 桂

皮醛则先转化成桂皮酸，而后被吸收入血。

**2.2.1 桂皮酸的代谢** Zhong 等<sup>[24]</sup>采用 LC-Q-TOF/MS 高分辨质谱技术，研究了桂枝茯苓胶囊在健康人体血浆中的代谢产物。结果发现桂枝中的主要化合物桂皮酸在人体内可以发生羟基化和葡萄糖醛酸化反应，生成对羟基化产物和葡萄糖醛酸化结合物 2 种代谢产物。

**2.2.2 原儿茶酸的代谢** 大鼠 ig 给予原儿茶酸，分析其血浆、尿液、胆汁、粪便中的代谢产物。结果表明，在大鼠血浆、尿液、胆汁中分别发现 9、4、1 个代谢物，其主要的代谢途径为硫酸化、甲基化、葡萄糖醛酸化等<sup>[25]</sup>。此外，罗媛等<sup>[26]</sup>研究了原儿茶酸在大鼠肠道菌群中的代谢途径，结果发现其主要发生脱羧、羟基化、甲基化等反应，生成儿茶素、羟基化后二甲甲基化的代谢产物。

**2.2.3 原儿茶醛的代谢** 姜璇等<sup>[27]</sup>发现原儿茶醛可在大鼠体内发生甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸化等代谢反应，其中葡萄糖醛酸化是其重要的代谢途径<sup>[28]</sup>。也有研究发现原儿茶醛在大鼠体内首先被氧化成原儿茶酸，然后在肝、肾、大肠中进行代谢，最终由尿液和胆汁中排出<sup>[29]</sup>。

## 2.3 白芍的化学成分及体内代谢研究

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。白芍中的化学成分主要有单萜及其苷类化合物、三萜类化合物、黄酮类化合物、鞣质类和多糖等<sup>[30]</sup>。其中单萜类化合物主要有羟基芍药苷、苯甲酰羟基白芍苷、羟基苯甲酰芍药苷、苯甲酰白芍苷、白芍苷、白芍新苷等<sup>[31-32]</sup>。黄酮类化合物有山柰酚苷、山柰酚-3-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖苷和山柰酚-3,7-二-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖苷等。

白芍的入血成分主要为芍药总苷单萜类化合物<sup>[33]</sup>，也是目前文献报道最多的体内代谢成分。研究表明，白芍总苷、没食子酸在体内主要发生甲基化、脱羟基、脱羧、乙酰化、葡萄糖醛酸化等代谢<sup>[34]</sup>。

**2.3.1 白芍总苷的代谢** 目前文献报道多以芍药苷、芍药内酯苷和白芍总苷提取物在大鼠体内的代谢研究为主。Zhu 等<sup>[35]</sup>研究了芍药苷在大鼠体内的代谢差异，其代谢途径主要为酯键和糖苷键的水解以及葡萄糖醛酸化反应。

曹文利<sup>[36]</sup>比较了白芍总苷、芍药苷、芍药内酯苷 ig 给药后大鼠尿液、胆汁中的代谢物，结果显示芍药苷和芍药内酯苷单体给药与白芍总苷给药时，代谢物和代谢途径都有所不同，如白芍总苷在胆汁

中的代谢物明显多于原型成分，但是在血浆中仅有原型成分被检测到。其代谢反应以水解反应、氧化反应和结合反应为主，代谢的位点主要发生在糖苷键、酯键、苯环以及内酯键和环氧环。

**2.3.2 没食子酸的代谢** 罗媛等<sup>[26]</sup>研究没食子酸在大鼠肠道菌群中的代谢，发现没食子酸可发生脱羧反应生成邻苯三酚，还可发生单甲基、二甲基、三甲基化、脱羧后二甲基化等代谢反应。此外，丁雯等<sup>[37]</sup>研究没食子酸在大鼠血浆和尿中的代谢产物，推测其可以发生还原、硫酸化、葡萄糖醛酸化等反应。

**2.3.3 山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷的代谢** 山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷在大鼠体内主要发生甲基化、羟基化等反应，与甲基结合，以 II 相代谢产物的形式入血，以羟基结合物的形式排出体外<sup>[38]</sup>。

**2.3.4 山柰酚的代谢** Zheng 等<sup>[39]</sup>研究了山柰酚在大鼠体内的代谢途径，结果表明其主要发生葡萄糖醛酸酯化和硫酸化等反应，生成山柰酚-3-葡萄糖醛酸酯 (K-3-G)、山柰酚-7-葡萄糖醛酸酯 (K-7-G)、和山柰酚-7-硫酸盐 3 种代谢物，其中 K-3-G 为主要代谢物。

## 2.4 生姜的化学成分及体内代谢研究

生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎。生姜中的化学成分主要有 3 类：萜类、姜辣素类和烷烃类化合物<sup>[40]</sup>。其中萜类化合物主要有倍半萜烯类和氧化倍半萜烯，包括姜烯、 $\alpha$ -柠檬醛、 $\beta$ -水芹烯、 $\alpha$ -姜黄烯和茨烯、香茅醛、龙脑、桃金娘烯醇、 $\beta$ -金合欢烯等<sup>[41-42]</sup>。姜辣素主要包括姜酮、6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚、10-姜酚等。

### 2.4.1 姜辣素类成分的代谢

目前有关生姜中化学成分的体内代谢多为姜酚、姜烯酚、姜酮等姜辣素类成分的研究，多发生 I 相和 II 相代谢反应。大鼠 ig 给予生姜提取物，其中含量较高的 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚和 6-姜烯酚在体内主要发生葡萄糖醛酸化和硫酸化等反应，然后其结合物进入循环系统，重新分布到各组织中<sup>[43]</sup>。He 等<sup>[44]</sup>采用 UPLC-Q/TOF-MS 法研究口服生姜提取物在大鼠体内的代谢谱，推测主要代谢途径为加氢、脱甲基、脱水、葡萄糖醛酸化和硫酸化等反应。此外还推测了 6-姜酚、6-去氢丁二酮、10-姜酚、6-姜烯酚的代谢途径。6-姜酚主要代谢途径为去甲基、加氢、脱水、葡萄糖醛酸化和硫酸化等反应，共检测到 62 种代谢产物；6-姜烯酚主要代谢途径为加

氢、去甲基、葡萄糖醛酸化、硫酸化、硫酸化等反应,共检测到 54 种代谢产物;6-去氢丁二酮主要代谢途径为去甲基、氢化、葡萄糖醛酸化、羟基化等反应,共检测到 38 种代谢产物;10-姜酚主要代谢途径为去乙基化、氢化、葡萄糖醛酸酯化等反应,共检测到 28 种的代谢产物。

**2.4.2 姜黄素的代谢** 大鼠 ig 给予姜黄素后,其尿液中检测到原型及 7 种代谢产物,包括二氢姜黄素、四氢姜黄素、六氢姜黄素、姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、六氢姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、四氢姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、姜黄醇。推测其代谢途径主要为氢化和葡萄糖醛酸化等反应<sup>[45]</sup>。此外,姜黄素还代谢生成二氢阿魏酸和微量阿魏酸<sup>[46]</sup>。

## 2.5 大枣的化学成分及体内代谢研究

大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphusju juba* Mill. 的干燥成熟果实。大枣中的化学成分主要有黄酮类、生物碱类、皂苷类、蛋白质、多糖类、氨基酸类和维生素等<sup>[47]</sup>。其中黄酮类化合物主要有芦丁、当药黄素、槲皮素和 3 种酰化黄酮苷 I、II、III 等。生物碱类化合物主要有千金藤碱、去甲基荷叶碱以及巴婆碱等。皂苷类成分以达玛烷型三萜皂苷为主,包括枣树皂苷 I~VI、大枣皂苷 I~III 和酸枣仁皂苷 B 等。

目前,有关大枣中化学成分体内代谢研究的文献较少,其代谢途径和代谢产物的鉴定还需进一步研究。伍明江等<sup>[48]</sup> ig 给予大鼠芦丁,收集大鼠血浆、尿液、粪便和胆汁,采用 UPLC-Q-TOF/MS 法来测定其中的代谢产物,结果从大鼠血浆、尿液、粪便和胆汁中分别鉴定出 7、19、12、15 种代谢产物,推测其代谢途径主要有水解、甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等。

## 2.6 甘草的化学成分及体内代谢研究

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎。甘草中的化学成分主要有三萜皂苷类、黄酮类、香豆素类、生物碱类、多糖类等。其中皂苷类成分主要有甘草皂苷、异甘草皂苷、新甘草皂苷、乌拉尔甘草皂苷甲、乌拉尔甘草皂苷乙、乌拉尔新苷等。黄酮类化合物主要有甘草苷、甘草异黄酮、甘草素、异甘草苷、光甘草定、刺甘草查耳酮、甘草异黄酮甲、甘草异黄酮乙、甘草利酮、甘草查耳酮 B 等<sup>[49]</sup>。

目前,关于甘草体内代谢研究主要为甘草中的皂苷类成分。研究表明甘草中的皂苷类化合物的代

谢产物仅在尿液和粪便中检出,水解消除葡萄糖醛酸是主要的代谢反应,葡萄糖醛基甲基酯化是次要反应<sup>[50]</sup>。甘草中酚类化合物主要发生葡萄糖醛酸化和硫酸化反应,代谢物在尿液和粪便中较多。

Zhang 等<sup>[49]</sup>研究了甘草水提物吸收后在消化系统的代谢途径,结果表明肝脏是主要的代谢器官,肠道菌群和肠道壁也是重要的代谢途径。

**2.6.1 甘草酸的代谢** 甘草酸是甘草皂苷中含量最高的化合物,也是甘草质量控制指标性成分。研究表明,甘草酸水解为甘草次酸后,在肝脏发生 I 相(水解)和 II 相(葡萄糖醛酸化、羟基化等)代谢反应<sup>[48]</sup>。也有文献报道,甘草酸可以在肠道中代谢,生成甘草次酸。钟运鸣等<sup>[51]</sup>研究甘草酸在大鼠体内肠、肝中的生物转化,结果发现甘草酸在肝脏中不被代谢,主要被肠道菌群代谢成甘草次酸。证明了甘草酸的肝首关消除不是造成其生物利用度低的主要原因,而是因为肠道菌群对其的大量代谢。

**2.6.2 甘草苷的代谢** 大鼠 ig 给予甘草苷后,分析其在胆汁、尿液、粪便和血浆中的代谢物,结果发现甘草苷可在大鼠体内发生广泛的 I 相(水解、脱氢等)和 II 相(葡萄糖醛酸化、硫酸化等)代谢反应,主要代谢物为甘草素、甘草素葡萄糖结合物及硫酸结合物<sup>[52]</sup>。

**2.6.3 甘草素的代谢** 甘草素在大鼠体内的代谢途径主要有异构化、葡萄糖醛酸化、硫酸化、甲基化、脱氢反应等;主要代谢产物为异甘草素、(异)甘草素葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物、二氢异甘草素、二氢异甘草素硫酸结合物、异甘草素甲基化及甘草素脱氢的代谢物等<sup>[53]</sup>。

此外,Wang 等<sup>[54]</sup>还研究了甘草中 22 $\beta$ -乙酰氧基甘草素(1)、甘草黄酮醇(2)、异甘草香豆素(3)、半异黄酮 B(4)、3-甲氧基-9-羟基紫檀烷(5)在大鼠体内的代谢途径。化合物 1 主要为水解、脱水、脱氢、甲基化、羟基化等反应;化合物 2 主要为羟基化、甲基化、氢化等反应;化合物 3 主要为硫酸化、去甲基化等反应;化合物 4 主要为葡萄糖醛酸化、硫酸化等反应;化合物 5 主要为葡萄糖醛酸化、硫酸化、羟基化、水解等反应。黄芪建中汤组方单味药中主要化学成分体内代谢反应和代谢产物见表 1。

## 3 结语与展望

目前对黄芪建中汤的化学成分和体内代谢研究较少,尚未报道黄芪建中汤的整体代谢研究,而对

表 1 黄芪建中汤组方单味药中主要化学成分的体内代谢反应和代谢产物

Table 1 Metabolic reactions and metabolites of main chemical components in single herb of Huangqi Jianzhong Decoction

| 药材 | 化合物名称         | 给药对象 | 体内代谢反应                                        | 代谢产物                                                              |
|----|---------------|------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 黄芪 | 毛蕊异黄酮         | 大鼠   | 羟基化、葡萄糖苷化、聚合反应、脱羟基、脱甲基、葡萄糖醛酸化、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、红车轴草素 | 芒柄花素、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、红车轴草素                                              |
|    | 毛蕊异黄酮葡萄糖苷     | 大鼠   | 去甲基化、去羟基化、羟基化、去糖基化                            | 8-羟基毛蕊异黄酮、芒柄花素、红车轴草素、大豆苷元                                         |
|    | 芒柄花素          | 人    | 葡萄糖醛酸化                                        | 芒柄花素葡萄糖苷                                                          |
|    | 环黄芪醇          | 大鼠   | 甲基化和氧化                                        | 甲基化和氧化产物                                                          |
|    | 黄芪皂苷          | 人    | 脱羟基、脱乙酰基和脱氢                                   | 环黄芪醇                                                              |
|    |               | 大鼠   | 水解、葡萄糖醛酸化、硫酸化和脱氢                              | 环黄芪醇等                                                             |
|    | 黄芪多糖          | 大鼠   | 水解                                            | 单糖或低聚糖                                                            |
|    | 桂枝            | 人    | 羟基化和葡萄糖醛酸化                                    | 对羟基化产物和葡萄糖醛酸化结合物                                                  |
|    | 原儿茶酸          | 大鼠   | 硫酸化、甲基化、葡萄糖醛酸化                                | 儿茶素，羟基化产物                                                         |
|    | 原儿茶醛          | 大鼠   | 脱羧、羟基化、甲基化等                                   | 儿茶素、羟基化后二甲基化合物                                                    |
| 白芍 |               | 大鼠   | 甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸化                                | 原儿茶醛、原儿茶醛硫酸结合物、甲基化的硫酸结合物                                          |
|    | 白芍总苷          | 大鼠   | 水解反应、氧化反应、结合反应                                | 芍药苷、芍药内酯苷、葡萄糖醛酸化产物等                                               |
|    | 没食子酸          | 大鼠   | 脱羧、单甲基、二甲基化、三甲基化、还原、硫酸化、葡萄糖醛酸化                | 邻苯三酚，甲基化、硫酸化葡萄糖醛酸化产物等                                             |
|    | 山柰酚-3-O-葡萄糖苷  | 大鼠   | 甲基化、羟基化等                                      | 甲基化、羟基化产物等                                                        |
|    | 山柰酚           | 大鼠   | 葡萄糖醛酸酯化和硫酸化等                                  | 山柰酚-3-葡萄糖醛酸酯、山柰酚-7-葡萄糖醛酸酯、山柰酚-7-硫酸盐                               |
| 生姜 | 6-姜酚          | 大鼠   | 去甲基、加氢、脱水、葡萄糖醛酸化和硫酸化等                         | 去甲基、葡萄糖醛酸化、硫酸化产物等                                                 |
|    | 6-去氢丁二酮       | 大鼠   | 去甲基、氢化、葡萄糖醛酸化、羟基化等                            | 去甲基、葡萄糖醛酸化、羟基化产物等                                                 |
|    | 6-姜烯酚         | 大鼠   | 加氢、去甲基、葡萄糖醛酸化、硫酸化、硫酸化等                        | 去甲基、葡萄糖醛酸化、硫酸化产物等                                                 |
|    | 10-姜酚         | 大鼠   | 去乙基、氢化、葡萄糖醛酸酯化等                               | 去乙基、氢化、葡萄糖醛酸酯化产物等                                                 |
|    | 姜黄素           | 大鼠   | 氢化和葡萄糖醛酸化、葡萄糖醛酸化等                             | 二氢姜黄素、四氢姜黄素、六氢姜黄素、姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、六氢姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、四氢姜黄素的葡萄糖醛酸结合物、姜黄醇等 |
| 大枣 | 芦丁            | 大鼠   | 水解、甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等                            | 甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化产物等                                                 |
| 甘草 | 甘草酸           | 大鼠   | 水解、葡萄糖醛酸化、羟基化等                                | 甘草次酸、葡萄糖醛酸化、羟基化产物等                                                |
|    | 甘草苷           | 大鼠   | 水解、脱氢、葡萄糖醛酸化、硫酸化等                             | 甘草素、甘草素葡萄糖结合物及硫酸结合物                                               |
|    | 甘草素           | 大鼠   | 异构化、葡萄糖醛酸化、硫酸化、甲基化、脱氢等                        | 异甘草素、二氢异甘草素、二氢异甘草素硫酸结合物、甘草素葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物等                        |
|    | 22β-乙酰氧基甘草素   | 大鼠   | 水解、脱水、脱氢、甲基化、羟基化等                             | 甲基化羟基化产物等                                                         |
|    | 甘草黄酮醇         | 大鼠   | 羟基化、甲基化、氢化等                                   | 羟基化、甲基化、氢化产物等                                                     |
|    | 异甘草香豆素        | 大鼠   | 硫酸化、去甲基化等                                     | 硫酸化、去甲基化产物等                                                       |
|    | 半异黄酮 B        | 大鼠   | 葡萄糖醛酸化、硫酸化等                                   | 葡萄糖醛酸化、硫酸化产物等                                                     |
|    | 3-甲氧基-9-羟基紫檀烷 | 大鼠   | 葡萄糖醛酸化、硫酸化、羟基化、水解等                            | 葡萄糖醛酸化、硫酸化、羟基化产物等                                                 |

其单味药材的化学成分和体内代谢研究较为全面。其中,黄芪中黄酮类、皂苷类成分如毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、芒柄花素等,白芍中单萜类化合物如羟基芍药苷,黄酮类化合物如山柰酚苷等,桂枝中单萜类化合物如羟基芍药苷、山柰酚苷等,甘草中三萜皂苷类化合物等,体内代谢途径已清晰,均可在体内发生广泛的I相水解和II相结合等代谢反应。但是作为佐药的生姜和大枣的体内代谢研究却相对较少,代谢途径尚不清晰,可能是现有的分析手段还不够完善。随着新技术的不断发展,高分离度、高灵敏度、高分辨率的液质联用技术,可以解决化合物分离鉴定的问题。质量亏损过滤技术、背景扣除技术等,可以去除样本中的基质干扰,解决庞大数据快速分析的难题。此外,新发展的成像技术不仅能够测定中药某一特定部位的代谢谱,还可以表征药物及其代谢产物在机体内的空间分布信息。稳定同位素示踪技术能定量的研究中药中已知化合物的代谢变化并描述其代谢特征。这些不断发展的技术,极大的扩展了化合物的分析范围,对科学阐释中药的体内过程有着巨大的推动作用。

然而,由于中药成分作用的整体性及复杂性,使得黄芪建中汤发挥药效的物质基础及调控机制尚不明确。所以,系统研究黄芪建中汤的体外化学成分、入血成分和体内代谢网络,才能客观、全面、科学地揭示其防治慢性萎缩性胃炎的药效物质基础,为黄芪建中汤进一步开发成组分明确、质量可控的中药复方制剂奠定基础。

#### 参考文献

- [1] 马文军,严全民,赵剑芳,等. 黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床研究 [J]. 新中医, 2018, 50(10): 70-73.
- [2] 金珉. 加味黄芪建中汤对消化性溃疡的临床与实验研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2017.
- [3] 王桂花,赵玉武. 黄芪建中汤加减治疗胃食管反流病40例体会 [J]. 甘肃中医, 2004, 17(7): 16.
- [4] 张云端,于得海. 黄芪建中汤降血糖作用的实验研究 [J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(4): 338.
- [5] 孙宁,刘旺根,王雪萍,等. 黄芪建中汤对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态影响的研究 [J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(5): 11-12.
- [6] 许文倩,胡英还,秦雪梅,等. 黄芪建中汤临床应用及实验研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2018, 19(1): 66-71.
- [7] 胡英还,许文倩,秦雪梅,等. UHPLC-Q Exactive 轨道阱高分辨质谱在线快速识别黄芪建中汤的化学成分 [J]. 药学学报, 2017, 52(6): 964-970.
- [8] 王玲丽,丰华玲,杨柯,等. 黄芪生物学及化学成分研究进展 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(6): 2581-2585.
- [9] 张霞. 黄芪化学成分及药理作用概述 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(7): 608-609.
- [10] 卢彦琦,贺学礼. 黄芪化学成分及药理作用综述 [J]. 保定师范专科学校学报, 2004, 17(4): 40-42.
- [11] 徐风,杨东辉,尚明英,等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应” [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 688-703.
- [12] 王守丽,谢国祥,赵爱华,等. 黄芪汤对人体代谢的影响及其在疾病防治中的辅助作用 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8): 26-30.
- [13] 陈烁吉. 毛蕊异黄酮-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷及苷元的大鼠体内过程研究 [D]. 上海: 上海师范大学, 2018.
- [14] 黄晶. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术的蜜炙黄芪大鼠体内代谢成分分析 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [15] 孟欣桐,乐世俊,杨智睿,等. 黄芪皂苷类成分在人源肠道菌群中生物转化特征研究 [J]. 食品与药品, 2018, 20(3): 161-167.
- [16] 张宇,唐雨薇,王宇亮,等. 黄芪多糖在体内代谢形式研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 986-988.
- [17] 闫玉军. 桂枝、白芍药对提取物的药代动力学研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 1064-1066.
- [18] 刘萍,张丽萍. 桂枝化学成分及心血管药理作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(10): 1926-1927.
- [19] 刘江云,杨学东,徐丽珍,等. 桂枝的化学成分研究 [J]. 中草药, 2002, 33(8): 681-683.
- [20] 蔡芷辰,李振麟,徐谦,等. 桂枝的化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 57-60.
- [21] 徐锋,王德健,曾南. 桂枝挥发油化学成分的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 532-541.
- [22] 袁海建,李卫,金建明,等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4556-4564.
- [23] 王连芝,蒋维谦. HPLC 法测定桂枝中桂皮醛和肉桂酸的含量 [J]. 中医药信息, 2009, 26(4): 19-20.
- [24] Zhong Y X, Jin X L, Gu S Y, et al. Integrated identification, qualification and quantification strategy for pharmacokinetic profile study of GuizhiFuling Capsule in healthy volunteers [J]. Sci Rep, 2016, 16(6): 1-9.
- [25] 陈家全,王慧,李冬玉,等. 原儿茶酸在大鼠体内代谢产物的分析 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 561-564.
- [26] 罗媛,杨武,孙慧园,等. 没食子酸和原儿茶酸在大鼠肠道菌群中的代谢研究 [J]. 沈阳药科大学学报,

- 2017, 34(1): 43-47.
- [27] 姜璇, 金艺, 袁波, 等. 复方丹参滴丸的体内代谢产物分析 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(2): 126-131.
- [28] Liu Y, Zhang J, Li W, *et al.* UDP-glucuronosyltransferase 1A6 is the major isozyme responsible for protocatechuic aldehyde glucuronidation in human liver microsomes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1562-1568.
- [29] Mukkavilli R, Yang C, Tanwar R S, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations in the development of ginger extract as an anticancer agent [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3056-3040.
- [30] 崔虹, 朱佳茜, 冯秋芳, 等. 中药白芍化学成分及生物活性研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(9): 27-30.
- [31] 高小荣, 田庚元. 白芍化学成分研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(6): 416-418.
- [32] 石钰, 马养民, 康永祥, 等. 美丽芍药化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 104-106.
- [33] 陈永财, 钱江辉, 王彬辉, 等. “桂枝与白芍”药对入血成分 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12): 1707-1711.
- [34] 朱敏, 段金廛, 唐于平, 等. 当归-白芍配伍在痛经模型大鼠体内代谢产物的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4098-4103.
- [35] Zhu L, Sun S, Hu Y, *et al.* Metabolic study of paeoniflorin and total paeony glucosides from *Paeoniae Radix Rubra* in rats by high performance liquid chromatography coupled with sequential mass spectrometry (UPLC-ESI-MS) [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(4): 1-13.
- [36] 曹文利. 白芍总苷基于代谢组学的保肝机理及体内代谢研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [37] 丁雯, 钱大玮, 段金廛, 等. 当归赤芍药对中阿魏酸和没食子酸在大鼠血浆和尿液中的代谢物研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 366-372.
- [38] 于小杰, 岳贵娟, 薛梦, 等. HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap 分析芪归银方中黄酮成分体内代谢过程 [J]. 质谱学报, 2017, 38(1): 116-126.
- [39] Zheng L, Zhu L J, Zhao M, *et al.* *In vivo* exposure of kaempferol is driven by phase II metabolic enzymes and efflux transporters [J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1289-1299.
- [40] 卢传坚, 欧明, 王宁生. 姜的化学成分分析研究概述 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(3): 215-217.
- [41] 熊运海, 彭小平. 不同产地生姜挥发油共有成分的气——质联用及化学计量学分析 [J]. 食品科学, 2013, 34(16): 288-292.
- [42] 崔庆新, 董岩. 生姜挥发油化学成分的 GC-MS 分析研究 [J]. 聊城大学学报, 2006, 19(2): 43-45.
- [43] Gundala S R, Mukkavilli R, Yang C, *et al.* Enterohepatic recirculation of bioactive ginger phytochemicals is associated with enhanced tumor growth-inhibitory activity of ginger extract [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(6): 1320-1329.
- [44] He L L, Qin Z F, Li M, *et al.* Metabolic profiles of Ginger, a functional food, and its representative pungent compounds in rats by ultraperformance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(34): 9010-9033.
- [45] 刘安昌, 娄红祥, 赵丽霞. 姜黄素在大鼠体内的代谢研究 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(8): 74-77.
- [46] Prasad S, Tyagi A K, Aggarwal B B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1): 2-18.
- [47] 刘世军, 唐志书, 崔春利, 等. 大枣化学成分的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 96-100.
- [48] 伍明江, 吴晓磊, 张德芹, 等. UPLC-Q-TOF/MS 鉴定芦丁在大鼠体内的代谢产物 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 91-97.
- [49] Zhang L, Zhao H Y, Yang L, *et al.* Metabolic routes along digestive system of licorice: multicomponent sequential metabolism method in rat [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(6): 902-912.
- [50] 宋玮, 郑伟, 张洁, 等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展 [J]. 药科学报, 2018, 53(10): 1609-1619.
- [51] 钟运鸣, 王素军, 曾洁, 等. 基于大鼠原位肠-肝血管灌流模型研究甘草酸的代谢 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(4): 501-505.
- [52] 董世奇, 樊慧蓉. 甘草苷在大鼠体内的代谢途径研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2499-2505.
- [53] 李元元, 江振作. UPLC-Q-TOF/MS 法鉴定大鼠体内甘草素的代谢产物 [J]. 天津中医药, 2015, 32(12): 757-762.
- [54] Wang Q, Qian Y, Wang Q, *et al.* Metabolites identification of bioactive licorice compounds in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, doi: 10.1016/j.jpba.2015.08.013