

• 综 述 •

保元汤的研究进展及其质量标志物的预测分析

余 格^{1,2}, 梁慧慧^{1,2}, 文 雯^{1,2}, 李原华^{1,2}, 赵 靖^{1,2}, 张喜利^{1,2*}, 刘文龙^{1,2*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 常德市第一中医医院, 湖南 常德 415000

3. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 保元汤源于明代魏直所著《博爱心鉴》, 为益气温阳之名方。系统综述了保元汤的古代与近现代研究, 保元汤虽为临床疗效确切的古代经方, 然其药效物质基础仍不明确。根据中药质量标志物 (quality marker, Q-marker) “五原则” 对保元汤 Q-marker 进行预测分析, 结果提示人参皂苷 Rb₁、Re、Rg₁ 和芒果花素、甘草酸、甘草苷、黄芪甲苷可作为保元汤的 Q-marker。为保元汤的质量属性研究提供参考, 助力于保元汤古代经方研究。

关键词: 保元汤; 质量标志物; 人参皂苷 Rb₁; 人参皂苷 Re; 人参皂苷 Rg₁; 芒果花素; 甘草酸; 甘草苷; 黄芪甲苷

中图分类号: R283.661 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)02-0567-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.031

Research progress of Baoyuan Decoction and prediction analysis on its Q-marker

YU Ge^{1,2}, LIANG Hui-hui^{1,2}, WEN Wen^{1,2}, LI Yuan-hua^{1,2}, ZHAO Jing^{1,2}, ZHANG Xi-li^{1,2}, LIU Wen-long^{1,2}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Changde First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changde 415000, China

3. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Baoyuan Decoction (保元汤), a classical prescription of replenishing *qi* and warming yang, is contained in the “*Boai Xinjian*” written by Wei Zhi in the Ming Dynasty. The ancient and modern studies of Baoyuan Decoction were reviewed systematically in this article. Although Baoyuan Decoction is an ancient classic with exact clinical effect, its medicinal material basis is still unclear. According to the “five principles” of Q-marker, the Q-markers of Baoyuan Decoction were predicted and analyzed. The results showed that ginsenoside Rb₁, ginsenoside Re, ginsenoside Rg₁, formononetin, glycyrrhizic acid, liquiritin, and astragaloside A could be used as the Q-markers of Baoyuan Decoction, which provides a reference for the study of the quality attribute of Baoyuan Decoction, and helps the study of the ancient classical prescriptions of Baoyuan Decoction.

Key words: Baoyuan Decoction; Q-marker; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Re; ginsenoside Rg₁; formononetin; glycyrrhizic acid; liquiritin; astragaloside A

保元汤最早记载于明代魏直所著《博爱心鉴》卷上^[1], 为中医补气之经典方剂, 具有益气温阳之效。该方由人参、黄芪、肉桂、甘草组成, 方中人参性禀中和, 益元气而生精血, 善补脾肺之气, 为君药; 黄芪味甘性温, 固腠理而补元气, 与人参相须为用, 增强补气之功, 为臣药; 配伍少量肉桂,

取其温通血脉、温肾补阳之功用; 甘草味甘性平, 可解毒又能补气中和, 调和诸药, 为佐使药^[2]。保元汤为治疗元气虚弱的著名方剂, 原是治疗小儿痘疮的基础方, 现代临床常用于心血管系统疾病和慢性阻塞性肺部疾病等^[3]。质量标志物 (quality marker, Q-marker) 这一概念最早于 2016 年由刘昌孝院士^[4]

收稿日期: 2020-03-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81874344); 中国博士后科学基金资助项目 (2018M640755); 湖南省中医药管理局项目 (201811、2019104); 湖南省自然科学基金资助项目 (2019JJ40220、2019JJ40172); 长沙市科技计划 (kq1907136)

作者简介: 余 格 (1997—), 女, 硕士研究生, 药学专业。E-mail: 1174785423@qq.com

*通信作者: 张喜利 (1977—), 女, 硕士, 副教授, 从事中药成药性研究。E-mail: xiaoli610@126.com

刘文龙 (1977—), 男, 博士, 教授, 从事药剂学研究。E-mail: dragon5240@126.com

提出,旨在解决中药质量控制指标与中药的有效性关联度低、质量控制指标专属性差等阻碍中药质量研究与行业发展的共性问题^[5]。近年来不断有学者围绕这一概念进行研究,并对雷公藤^[6]、菊花^[7]、白术^[8]、瓜蒌^[9]、大黄^[10]、海马补肾丸^[11]和桂枝茯苓方^[12]等单味中药或复方中药的 Q-marker 进行了研究和预测分析。

本文拟对保元汤的药味考证研究和现代研究进展进行整理与分析,在此基础上依照 Q-marker 的“五原则”^[13]对保元汤 Q-marker 进行预测分析,为保元汤 Q-marker 的分析提供可靠依据。

1 保元汤考证研究

1.1 本草考证

本草考证是通过对历代本草及相关文献的研究,确定核实各药味在不同历史时期的名称和基原,对于厘清中药基原的历史源流和变迁实况、保证用药的基本安全而言意义非凡^[14]。药味本草考证通常从基原、产地、疗效变化、代用品和易混品等多方面展开。

人参早在西汉时期就被用来治疗和抵御疾病,《神农本草经》^[15]将人参列为上品,记载道:“人参,味甘,微寒。主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气。明目、开心、益治智。久服轻身延年。”提示人参有安神明目之功效。陶弘景在《本草经集注》^[16]中提及人参“主补五脏,安精神,定魂魄。止惊悸,除邪气,明目。开心益智,治肠胃中冷,心腹鼓痛,胸胁逆满,霍乱吐逆,调中,止消渴,通血脉,破坚积,令人不忘。久服轻身延年。”算是对人参功效较为全面的补充。清代《本草备要》^[17]称人参“大补肺中元气,泻火,益土生金。明目,开心益智,添精神,定惊悸,除烦渴,通血脉,破坚积,消痰水。”这是古籍中首次清楚表明人参具有大补元气这一功效,与保元汤益气温阳之功效相呼应。《名医别录》^[18]、《本草图经》^[19]和《本草纲目》^[20]对人参的形状有所描述,都表明人参三桠五叶、根有如人形,这与《中国药典》2015年版^[21]中记载的五加科植物人参 *Panax ginseng* C.A.Mey.一致。历代医家对人参的产地也有所记载。《神农本草经》^[15]、《名医别录》^[18]记载其“生上党山谷及辽东”,唐代《新修本草》^[22]记载其产自潞州、泽州、箕州、幽州和檀州,《证类本草》^[23]记载其产自高丽、百济和潞州,明朝《本草品汇精要》^[24]记载人参以辽东、高丽、上党者佳。综上,若以保元汤成方年代来看,保元汤中人参的道地产区主要在辽东和上党,即长白山

和太行山地区。

黄芪入药始载于《神农本草经》^[15]“黄耆,味甘,微温。主痈疽久败疮,排脓止痛;大风癩痢;五痔鼠痿;补虚小儿百病。”黄芪的植物描述最早见于《新修本草》^[22],曰:“叶似羊齿,或如蒺藜,独茎或作丛生。”《本草图经》^[19]则描述为“根长二三尺,独茎,作丛生,枝干去地二三寸。其叶扶疏作羊齿状……黄芪质柔韧,皮微黄褐色,肉中白色。”《本草原始》^[25]中记载为“肉白心黄,仿佛人参防风。”通过以上众多描述所显示的黄芪特征来看,宋代以后所用黄芪与《中国药典》2015年版^[21]所记载的蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 和膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge.基本一致,因而保元汤中所用黄芪正是《中国药典》2015年版^[21]所载黄芪。关于黄芪的产地最早记载见南北朝时期的《名医别录》^[18],称“生白水者冷,补……生蜀郡、白水、汉中”。宋时《本草图经》^[19]载“今出原州及华原者最良,蜀汉不复采之。”表明此时黄芪产地自四川中部移向陕西中部和宁夏南部地区。元代以后观《本草求真》^[26]、《汤液本草》^[27]二书,可知黄芪产地逐渐移向山西。蒙古黄芪的说法始载于《植物名实考》^[28]“山西、蒙古产者佳。”据此推测保元汤中黄芪应该是膜荚黄芪,其道地产区应在山西一带。

《神农本草经》^[15]将甘草列为上品,“一名美草,一名密甘。”宋代《本草图经》^[19]对甘草的植物形态做了详尽的描述:“春生青苗,高一二尺,叶如槐叶,七月开紫花似柰冬,结实做角子如毕豆。根长者三四尺,粗细不定,皮赤色,上有横梁,梁下皆根也。”《本草衍义》^[29]则对其一步细致的描写:“枝叶悉如槐,高五六尺,但叶端微尖而糙涩,似有白毛。实作角生,如相思角,作一本生。子如小扁豆,齿啮不破。”综古籍描述^[15,26,29]与现代文献研究^[14,30]得知,历史上所用甘草应为乌拉尔甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.,因而保元汤中甘草也应选用乌拉尔甘草。南北朝时期《名医别录》^[18]记载:“甘草生河西川谷,积沙山及上郡”。唐《千金翼方》^[31]记载:“甘草所出郡县有歧州、并州和瓜州。”明《本草品汇精要》^[24]以“山西隆庆州者最胜”。得知保元汤中甘草道地产区以宁夏、内蒙古和新疆为主。

加肉桂入保元汤是以明《景岳全书》为标准,因而保元汤中肉桂的本草考证有必要将明朝作为分水岭。对肉桂的记载,最早《神农本草经》^[15]中就有

菌桂、牡桂 2 种, 至南北朝时期的《名医别录》^[18]又增一种桂。对于植物特征描述,《本草经集注》^[16]记载道:“桂叶如柏叶, 泽黑、皮黄、心赤。”《新修本草》^[22]曰:“菌桂, 叶似柿叶, 中有纵文三道, 表里无毛而光泽。牡桂叶长尺许。”《本草纲目》^[20]云:“牡桂, 叶长如枇杷叶, 坚硬有毛及锯齿, 其花白色, 其皮多脂。”可见三者并非同一种植物。肉桂最早被认为是牡桂的小枝皮(见于《新修本草》^[22]), 宋《本草图经》^[19]则将菌桂称为肉桂:“旧说菌桂正圆如竹……或云即肉桂也。”考古代本草^[15-16, 18, 22]和近现代文献报道^[32-33]得知, 宋以后所用肉桂即今用肉桂, 即保元汤中肉桂。

1.2 用法用量

保元汤最早见于明代魏直《博爱心鉴》^[1], 由人参二钱、黄芪三钱、甘草一钱组成。《医方考》^[34]、《景岳全书》^[35]等方书中所载保元汤的组成均在此方基础之上增以少量肉桂。《医方考》^[34]中所载保元汤为“人参二钱, 黄芪三钱, 甘草一钱(炙), 肉桂每用五分至七分。”同时指出“气虚顶陷者, 此方主之”。《景岳全书》^[35]中所载保元汤为“人参二三钱, 黄芪二三钱, 炙甘草一钱, 肉桂五七分(灌脓时酒炒, 回浆时蜜炙)”, 用于治疗“痘疮气虚塌陷者”。《方剂学》^[2]指出保元汤源自《博爱心鉴》, 处方为: 黄芪三钱, 人参一钱, 甘草一钱, 肉桂五分, 其中肉桂用量据《景岳全书》^[35]调整厘定, 目前临床应用及实验研究用保元汤也多以此为基础。

可见, 保元汤脱胎于李杲《兰室秘藏》^[36]中的黄芪汤, 起源于魏直的《博爱心鉴》^[1], 到了后世, 保元汤多用于虚耗劳损、元气不足等病症,《张氏医通》^[37]中将此方列为补气类诸方之首。以保元汤为基础方, 后世医家对其进行增添加减变化, 加减随病症需求涉及肉桂、白术、川芎、豆蔻、木香等, 形成了诸多的保元汤衍化方, 查《中医方剂大辞典》^[38]、《简明方剂辞典》^[39]及《中华医方精选辞典》^[40]等, 以“保元”为名的方剂有 20 余首, 含“保元”的保元汤衍化方有 20 余首, 由此可见保元汤临床应用之广泛及其化裁之灵活, 据此查阅书籍文献, 得保元汤及其加减方 14 首, 见表 1, 其中单位换算参考吴承洛《中国度量衡史》^[51]一书。

2 保元汤现代研究

2.1 主要化学成分

中药复方的有效成分研究是中药药效研究及质量控制研究的重要组成部分。保元汤的成分较为

复杂, 目前对其单味药材化学成分研究较多^[52-56], 而对复方及复方中有效部位的分离研究则较少。孙精伟等^[57]从保元汤水提物中分离得到 15 个黄酮类化合物, 分别是异甘草素-葡萄糖-芹糖苷、芒柄花苷、芒柄花素、异短尖剑豆酚、达维莨菪素元、2',4'-二甲氧基-3'-羟基异黄烷-6-O-β-D-葡萄糖苷、(6aR,11aR)-9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、甘草素、5-去羟山柰素、甘草苷、异甘草苷、异甘草素、7,3'-二羟基-5'-甲氧基异黄酮、降香黄烷。除此之外, 另有 20 个黄酮类化合物被分离出来, 其中 7 个是首次发现的^[58-59]。袁玲玲等^[60]采用 HPLC 法首次测定了保元汤颗粒中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量。

2.2 药理作用

2.2.1 抗凋亡 众多研究表明, 保元汤具有抗凋亡作用, 对心力衰竭有显著的疗效。现代研究表明, 心源性锚蛋白(cardiac ankyrin repeat protein, CARP)作为一种新的心衰生物标志物和靶点, 可通过激活血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1)而加剧细胞凋亡, 进而恶化心功能^[61]; 保元汤能抑制心脏组织中 AT1 和 CARP 的表达, 通过调节 AT1-CARP 信号通路抑制细胞凋亡, 改善心功能, 保护心肌细胞免受损伤, 其中黄芪甲苷 IV 和人参皂苷 Rg₃、Rb₁、Rc、Re 等有效成分具有明显的抗凋亡作用。同时, 保元汤能抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[62], 通过抑制条件上清诱导心肌 H9C2 细胞产生的凋亡可以降低脂多糖刺激 RAW264.7 巨噬细胞产生的活性氧和丙二醛发挥抑制氧化应激的作用; 体内和体外研究表明保元汤抗凋亡作用可能与 P38 MAPK-CRYAB 信号通路有关。

2.2.2 抗氧化 由自由基引起的脂质过氧化在组织病理损伤中有着十分重要的作用, 抗氧化机制可以调节细胞损伤的程度^[63]。Wu 等^[64]研究了保元汤改善高脂饮食所诱导红细胞损伤这一潜在机制, 发现其显著降低了高脂诱导的小鼠血浆中的脂质过氧化; 而红细胞的相关实验则表明, 保元汤通过降低红细胞膜脂质过氧化水平来改变红细胞的形态变化。保元汤可以通过对红细胞膜的抗氧化作用来改善高脂血症小鼠红细胞的生理功能。孙莉等^[65]应用慢性复合应激建立抑郁症大鼠模型, 研究加味保元汤对慢性应激大鼠海马神经元氧化应激的影响, 结果表明经过加味保元汤治疗后大鼠海马组织的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)

表1 保元汤及其加减方

Table 1 Baoyuan Tang and its addition and subtraction decoction

方名	方源	组成	制备方法	应用	文献
黄芪汤	金《兰室秘藏》	黄芪二钱(约7.46g), 人参一钱(约3.73g), 炙甘草五分(约1.87g)	上咬咀, 作一服, 水一大盏, 煎至半盏, 去粗, 食远服。加白芍药尤妙	小儿慢惊、属土衰火旺者	40
保元汤	明《博爱心鉴》	人参二钱(约7.46g), 黄芪三钱(约11.19g), 甘草一钱(约3.73g)	水煎服, 煎药时加入生姜1片, 温服	专补中气, 泻虚火	1
加味黄芪汤 异名保元汤	明《医学入门》 卷四	人参、黄芪、甘草各一钱(约3.73g), 肉桂五分(约1.87g), 白术五分(约1.87g)	水煎服	补气温阳、阳虚背恶寒	41
保元汤	明《景岳全书》 卷六十三	人参二三钱(约7.46~11.19g), 炙甘草一钱(约3.73g), 肉桂五六分(1.87~2.34g), 黄芪三钱(约11.19g)	灌脓时酒炒, 回浆时蜜炙	痘疮气虚塌陷者	35
保元汤	明《外科正宗》	人参、黄芪、白术各一钱(约3.73g), 甘草三分(约1.12g)	姜一片, 枣二枚, 水二钟, 煎八分, 食远服	治痘痈出脓之后, 脾胃虚弱、脓清不敛者服之	42
保元汤	明《慎柔五书》 卷三	人参一钱(约3.73g)、黄耆炙一钱五分(约5.60g)、甘草炙一钱三分(约4.85g)	加煨姜(三片), 黑枣二枚去核, 水二茶钟煎八分空心服	阳气虚损	43
加味保元汤	清《医学集成》 卷二	人参、黄芪、肉桂、杏仁、五味、炙草	水煎服	补气疗虚、气虚作喘	44
保元汤	清《医宗金鉴》 卷二十六	黄芪三钱(约11.19g), 人参二钱(约7.46g), 甘草一钱(约3.73g), 肉桂春夏二、三分(0.75~1.12g), 秋冬六、七分(2.24~2.61g)	水煎服	治男妇气虚之总方, 婴儿惊怯、痘家虚者最宜	45
保元汤	清《医宗金鉴》 卷七十六	人参、白术(土炒)、当归、黄耆各一钱(约3.73g), 甘草三分炙(约1.12g)	生姜一片, 红枣肉二枚, 水二钟, 煎八分, 食远服	痘痈中气血虚弱者	46
滋肾保元汤	清《医宗金鉴》 卷六十九	人参、白术(土炒)、白茯苓、当归身、熟地、黄耆、山萸肉、丹皮、杜仲各一钱(约3.73g), 肉桂、附子(制)、甘草各五分炙(约1.87g)	水二钟, 姜三片, 红枣肉二枚, 建莲子七个去心, 煎八分, 食前服	鹤口疽中气血虚弱, 溃而敛迟者	47
加味保元汤	清《医宗金鉴》 卷五十七	人参、猪苓、泽泻、白术(土炒)、黄耆(蜜炙)、赤茯苓、甘草(炙)	引用生姜, 水煎服	水泡	48
加味保元汤	清《医宗金鉴》 卷五十七	人参、黄耆(蜜炙)、甘草(炙)、全当归(酒洗)、白芍(酒炒)、木香(煨)、白术(土炒)、官桂	引用老米, 水煎服	倒靥、气血两虚者	48
加味保元汤	清《医宗金鉴》 卷五十八	人参、黄耆(炙)、甘草(炙)、当归(酒洗)、白芍药(炒)、麦冬(去心)、枣仁(炒、研)	水煎服	虚烦	49
保元汤	清《汤头歌诀》 (正续集))	黄耆三钱(约11.19g), 人参二钱(约7.46g), 甘草一钱(约3.73g), 肉桂春夏三分(约1.12g), 秋冬七八分(2.24~2.61g)	水煎服	痘疮气虚塌陷者	50

活性明显提高, 说明加味保元汤对慢性应激大鼠海马神经元氧化应激损伤具有保护作用。

2.2.3 抗缺氧 保元汤的君药人参与臣药黄芪均有抗缺氧作用, 其中君药人参能增加冠状血流量, 提高 SOD 的活性^[66-67], 而臣药黄芪则能提高血红蛋白含量、增加协氧量和降低血压从而达到抗缺氧的效果^[68-70]。杨茜等^[71-72]采用代谢组学方法研究保

元汤对小鼠常压缺氧模型和血液缺氧模型的影响, 结果表明保元汤可显著影响小鼠在缺氧环境中存活时间, 其抗缺氧能力主要体现在能显著提高红细胞和血红蛋白数目, 加强血液携氧能力, 还可能与甘氨酸的心肌细胞保护作用或改善线粒体供能相关。

2.2.4 其他 保元汤还具有增强免疫功能^[73]、调节凝血功能^[74]、保护心肌细胞^[75-78]等作用。保元汤能

有效缓解心肌缺血再灌注损伤大鼠的心功能，其作用机制与降低氧化应激和炎症反应有关，并在一定浓度范围内呈浓度相关性。保元汤还能通过调控 AT1/P38 MAPK/TGF- β 途径改善心肌纤维化，从而有效抑制心肌梗死后大鼠缺血区域的纤维化程度，减缓心力衰竭进程。保元汤还能改善心肌缺血，逆转由心肌缺血引起的血清代谢和心肌转录紊乱。此外，保元汤对大鼠同工酶 CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A4 表现出抑制作用，对 CYP1A2 和 CYP2D6 活性有诱导作用，而对 CYP2C19 活性则无显著影响^[79]。

2.3 临床应用

2.3.1 心血管系统疾病 保元汤作为增补元气的经典方剂，在临床上常与其他方剂合用或单独用于冠心病的治疗，尤其用于气虚血瘀型心力衰竭。刘泽^[80]对保元汤合桃红四物汤加减方治疗气虚血瘀型心力衰竭进行了研究，结果表明中医组（采用保元汤合桃红四物汤加减方治疗）的总有效率高于西医组，提示保元汤合桃红四物汤加减方可用于治疗气虚血瘀型心力衰竭患者，且效果显著。李凤等^[81]研究了保元汤合生脉散对慢性心力衰竭患者舒张功能、生存质量的影响，将 72 例慢性心衰患者随机分为观察组和对照组，两组各 36 例，两组患者均给予慢性心力衰竭常规治疗，观察组在此基础上给予保元汤合生脉散加减治疗。结果表明观察组和对照组患者治疗总有效率分别为 84.62%、61.54%，提示生脉散合保元汤可提高慢性心衰患者心脏舒张功

能，且临床疗效确切。

2.3.2 肺部疾病 临床上保元汤常用于慢性阻塞性肺疾病的治疗，改善或缓解肺功能障碍。吴成建等^[82]研究了保元汤治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的临床效果，结果说明保元汤辨治急性加重期慢性阻塞性肺疾病临床效果显著。此外，保元汤还常用于治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期，吕焕芝等^[83]收集慢性阻塞性肺疾病缓解期患者 100 例，分西医组和中医组各 50 例，结果中医组显效率、总有效率分别为 62%、92%，均显著高于西医组；提示加味保元汤联合西医可用于治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期肺脾气虚型疾病。

2.3.3 其他 保元汤还可用于治疗慢性乙型肝炎、心肾综合征、肺炎、虚喘和贫血等疾病。魏超宇等^[84]用保元汤治疗慢性乙型肝炎，研究发现保元汤能提高患者细胞免疫功能，改善肝功能，防止肝纤维化。真武汤合保元汤加味^[85]能用于治疗 2 型心肾综合征，改善内皮功能障碍和慢性炎症状态，提高临床综合治疗效果。此外，千金苇茎汤合保元汤联合西药还能用于治疗老年性肺炎，疗效显著^[86]。

3 Q-marker 预测分析

复方中药 Q-marker 是根据质量物质在药材、饮片、方药及其制剂中的“物质存在性”“物质特异性”、中医药理论“物质功效关联”和“物质溯源性和传递性”而提出的^[87]。结合中药 Q-marker 的概念建立保元汤 Q-marker 发现的研究路径，见图 1。

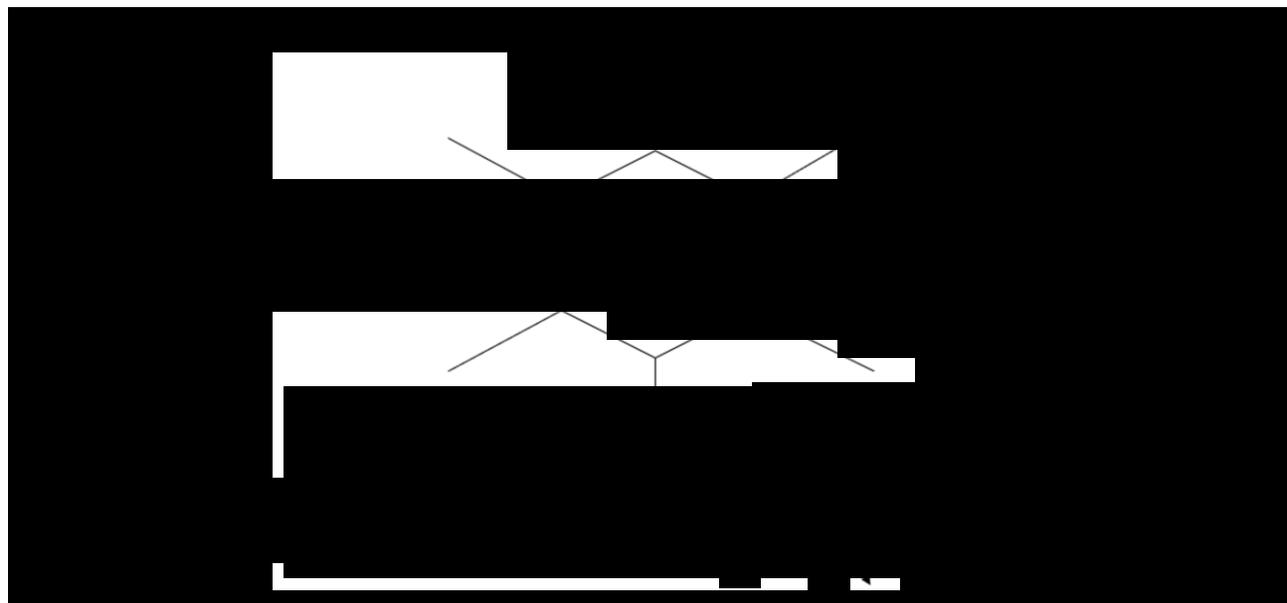


图 1 基于“五原则”的保元汤 Q-marker 发现路径

Fig. 1 Research approach of Q-marker of Baoyuan Tang based on “five principles”

3.1 基于质量传递与溯源的 Q-marker 预测分析

利用质谱法等多种分析方法从保元汤中分离鉴别出 236 个化合物^[88-93], 包括皂苷类 139 个、黄酮类 83 个、原花青素 6 个、木脂素 4 个和二萜类 4 个。

在 TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 中查找保元汤中药物“人参”“甘草”“黄芪”“肉桂”相关的分子信息及相应的生物学测试, 在此基础上以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物半衰期 (half-life, HL) ≥ 4 h、类药性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 作为活性成分筛选条件^[94], 共筛选出结果 113 个活性成分。其中, 人参 20 个 (如人参皂苷 Rh₂、人参皂苷 Rh₄、人参二醇等), 甘草 76 个 (如甘草酚、甘草查尔酮、glyasperins M、(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one、甘草酮、刺果甘草查耳酮等), 黄芪 16 个 (如异黄酮、异鼠李素、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素等), 肉桂 1 个 (油酸)。

中药发挥药效的基础是中药入血成分和其代谢产物的体内过程及动力学规律。虽然保元汤方中中药化学成分结构复杂, 但其功效和药理活性主要是由中药化学成分吸收入血并在体内达一定血药浓度后才可体现出来, 发挥直接或间接的药理作用。通过 LC-MS/MS 法提供的色谱信息分析口服保元汤后大鼠血浆中的药动学^[95], 共检测血浆中入血代谢成分 16 个, 分别是芒柄花素、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、甘草素、异甘草素、甘草酸、甘草次酸、甘草苷、异甘草苷、芹糖甘草苷、异芹糖甘草苷、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg₁ 和黄芪甲苷, 且代表性皂苷的吸收和清除速率明显慢于大多数黄酮类。表明这些入血成分可能是保元汤发挥药理作用的直接成分。

3.2 基于成分特有性的 Q-marker 预测分析

保元汤中人参是五加科植物人参的干燥根和根茎。人参中主要含有人参皂苷 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 等皂苷类成分及多糖类、挥发油类成分^[96-98,51]。人参皂苷为人参的主要活性成分, 具有多种药理活性同时具有特征性^[51]。

黄芪是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根。黄芪的主要化学成分有山柰酚、槲皮素、异鼠李素、鼠李柠檬素、熊竹素、芒柄花素等黄酮类成分、皂苷类、多糖类、氨基酸等, 还含有蔗糖、粘液质、苦味素、胆碱、甜菜碱、叶酸等^[99-103]。其中, 黄芪多糖、皂苷和总黄酮类化合物是黄芪中最主要

的 3 大类有效成分, 具有一定的特征性^[104-105]。

甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根和根茎。它的主要活性成分包括黄酮类和三萜类, 以甘草酸和甘草次酸含量较高且生理活性较强, 具有特征性, 还有其他如香豆素类、氨基酸、生物碱和有机酸等化合物^[106-107]。

肉桂是樟科植物肉桂的干燥树皮, 其主要化学成分有挥发性成分和非挥发性成分, 其中挥发性成分为主要活性成分^[108]。肉桂中挥发油的含量约为 2%, 其中桂皮醛的相对质量分数约 87%^[109], 肉桂醛含量可达 70%以上^[110], 具有特征性。

3.3 基于成分与药效关联的 Q-marker 预测分析

成分应该与药效关联, 这也是中药 Q-marker 筛选的重要条件之一。舒泽柳等^[111]采用氧糖剥夺/复氧诱导的心肌 H9c2 细胞损伤模型, 对保元汤及其所含单体化合物进行心肌保护活性筛选, 并对具有活性的单体化合物进行靶标预测, 得到保元汤水提物及其中 15 个单体化合物 (异核糖醛-7-O- β -D-葡萄糖苷、黄芪素、黄芪甲苷II、苯甲酸、4-羟基反式肉桂酸、fareanol、isolariciresinol、5-methoxy-isolariciresinol、原儿茶醛、异甘草苷元-4'-芹糖葡萄糖苷、7,2',4'-三羟基异黄酮、2,4,4', β -四羟基二氢查耳酮、uralsaponin A dimethylester、20(S)-人参皂苷 Rg₂、L-亮氨酸-L-酪氨酸) 能显著提高氧糖剥夺/复氧诱导的心肌 H9c2 细胞存活率, 为保元汤的心肌保护作用提供物质基础。赵灵芝^[112]研究了保元汤防治再生障碍性贫血的物质基础及机制, 结果表明保元汤分离部位 1 (含皂苷、黄酮类等成分) 可显著升高环磷酰胺致再障小鼠的骨髓 DNA 含量, 并能对抗苯和辐射致再障小鼠造血功能的降低, 以此提示皂苷类 (人参总皂苷)、黄酮类成分可能是其治疗再障的物质基础。另有文献表明, 人参皂苷 Re、Rb₁、Rg₁ 具有保护心肌免受缺血再灌注损伤的能力^[113], 黄芪甲苷 IV 具有保护血管内皮细胞的作用^[114], 甘草酸能增强血液清除活性氧的能力以达到抗氧化的目的^[115], 这些化学成分都与保元汤的药理活性息息相关。

综合文献分析可知, 人参皂苷 Rg₂、Re、Rb₁、Rg₁ 和黄芪甲苷II、黄芪甲苷 IV、甘草酸等在保元汤临床治疗中发挥了重要作用, 可以作为保元汤 Q-marker 的预测分析。

3.4 基于复方配伍环境的 Q-marker 预测分析

复方是中药临床运用的主要形式, 同一种中药

材在不同复方中发挥的药效基础各不相同,因而需要从复方的配伍角度出发,基于中药的最终临床表现成分进而确定 Q-marker^[116]。喻红^[117]研究了保元汤中肉桂在其防治再生障碍性贫血中的作用,发现肉桂在此过程中发挥了一定作用,含肉桂的保元汤疗效优于不含肉桂的保元汤,但经研究保元汤中 4 味药配伍前后和相应单味药材在煎煮过程中并未出现明显的化学成分变化,推测肉桂是通过改善机体抵抗力、缓解某些并发症等方面起辅佐防治再障作用的。Zhang 等^[118]比较了相同剂量的人参和保元汤中人参之间 15 种人参皂苷和 3 种苷元的吸收特性,保元汤中人参皂苷 R₀、R_{g₅}、20(S)-PPD 的生物利用度较高,同时,人参皂苷 R_{g₃}、R_{h₄}、R_{k₁}、R_{k₃}、20(R)-PPD 5 种化合物在保元汤提取物中含量远高于人参提取物,且生物利用度也更高,表明保元汤中某些共存化合物可能抑制人参皂苷的胞吐作用,促进其吸收入体,这些生物利用度较高的化合物正好与保元汤抗凋亡^[62]、抗氧化^[119-120]、抗炎^[121-123]等药理活性相呼应,综合推测以上可能是保元汤发挥临床疗效的主要成分,能作为保元汤 Q-marker 预测参考。

3.5 基于成分可测性的 Q-marker 预测分析

成分可测性是复方 Q-marker 的必备条件,包括指标成分、指示性成分、类成分和全息成分^[116]。《中国药典》2015 年版规定的人参、黄芪、甘草、肉桂含量测定的成分有人参皂苷 R_{g₁}、R_e、R_{b₁} 和毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷、桂皮醛^[21]。姜勇等^[124]采用溶剂法和色谱法研究了保元汤的化学成分,共分离检测鉴定得到 33 个化合物:环阿屯烷型三萜皂苷 5 个、达玛烷型三萜皂苷 7 个、齐墩果烷型三萜皂苷 1 个、二氢黄酮及其苷 3 个等,包括 3 个新化合物(6'-葡萄糖基-20(S)-人参皂苷 R_{h₁}、6'-葡萄糖基-20(R)-人参皂苷 R_{h₁} 和 uralsaponin A dimethylester)。

在 Q-marker 预测分析过程中,不难发现保元汤中部分成分虽然兼具成分特有性且关联药效,但采用常规技术难以实现分离鉴别,故而应当选取成分特有、与保元汤药效关联且便于检测的化合物。综上,满足复方 Q-marker 的 5 大条件,可知人参皂苷 R_{b₁}、R_e、R_{g₁} 和芒柄花素、甘草酸、甘草苷、黄芪甲苷与保元汤有效性较为密切,且专属性高、可测性强,可视为保元汤的 Q-marker,见表 2。

表 2 保元汤的 Q-marker 信息

Table 2 Information of quality markers of Baoyuan Tang

化学名	分子式	CAS	相对分子质量	来源
人参皂苷 R _{b₁}	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	41753-43-9	1 109.290 0	人参
人参皂苷 R _e	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	52286-59-6	947.153 9	人参
人参皂苷 R _{g₁}	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	22427-39-0	801.012 7	人参
芒柄花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	485-72-3	268.264 1	黄芪、甘草
甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.930 0	甘草
甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.396 0	甘草
黄芪甲苷	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	83207-58-3	784.974 0	黄芪

4 结语

保元汤是治疗元气虚弱的经典名方,临床上常用于冠心病、再生障碍性贫血等多种疾病,应用较为广泛。复方是多味药材配伍协调作用,其从原植物到药材、饮片、制剂最终进入体内到达靶点产生作用是一系列复杂的物理、化学和生物反应过程,量效关系和质量控制也更加难以把控。本文从保元汤的古籍研究和现代研究出发,从古至今较为全面的论述了保元汤的源流发展,笔者在查阅分析文献中发现,保元汤现代研究多集中于临床疗效研究,而欠缺物质基础和药理学方面研究,保元汤未来研究的发展或将聚焦于化学成分明晰、量效关系控制

这一方向。本文接着基于传递与溯源的属性、复方有效性、成分可测性、成分特有性和复方的配伍环境对其 Q-marker 进行预测分析,得出人参皂苷 R_{b₁}、R_e、R_{g₁} 和芒柄花素、甘草酸、甘草苷、黄芪甲苷可作为保元汤的 Q-marker,后续实验研究将集中于以上物质能否从物质基础到药效基础上作为保元汤的 Q-marker,以期为保元汤的质量控制和 Q-marker 的筛选确立提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 禹志领,严永清,付剑江. 保元汤研究概况 [J]. 时珍国医国药, 1999, 10(5): 379-381.

- [2] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 152.
- [3] 李艳青. 保元汤及其类方研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [4] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [5] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [6] 肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768.
- [7] 周衡朴, 任敏霞, 管家齐, 等. 菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4785-4795.
- [8] 姚兆敏, 陈卫东, 仰忠华, 等. 白术研究进展及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796-4807.
- [9] 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4808-4820.
- [10] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [11] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 海马补肾丸质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4613-4619.
- [12] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 265-272.
- [13] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [14] 王淳, 陈士林, 宋志前, 等. 经典名方药味考证及方法研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 1-11.
- [15] (魏)吴普. 神农本草经 [M]. 卷三. (清)孙星衍, (清)孙冯翼辑. 上海: 商务印书馆, 1955: 13.
- [16] (南朝·梁)陶弘景. 本草经集注 [M]. 尚志钧, 尚元胜辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 207.
- [17] (清)汪昂. 本草备要 [M]. 余力, 陈赞育校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 9-12.
- [18] (梁)陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 28.
- [19] (宋)苏颂. 本草图经 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994: 91-93.
- [20] (明)李时珍. 本草纲目 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2014: 75.
- [21] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 8.
- [22] (唐)苏敬. 新修本草 [M]. 尚志钧辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981: 104.
- [23] (宋)唐慎微. 证类本草 [M]. (宋)曹孝忠校, 寇宗堉衍义. 上海: 上海古籍出版社, 1991: 28.
- [24] (明)刘文泰. 本草品汇精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 242.
- [25] (明)李中立. 本草原始 [M]. 郑金生, 汪惟刚, 杨梅香整理. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 41-42.
- [26] (清)黄宫绣. 本草求真 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 6-7.
- [27] (元)王好古. 汤液本草 [M]. 崔扫塵, 尤荣辑点校. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 54-55.
- [28] (清)吴其濬. 植物名实图考校注 [M]. 侯士良, 崔瑛, 贾玉梅, 等校注. 郑州: 河南科学技术出版社, 2015: 171-173.
- [29] (宋)寇宗奭. 本草衍义 [M]. 北京: 中华书局, 1985: 48.
- [30] 高晓娟, 赵丹, 赵建军, 等. 甘草的本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 193-198.
- [31] (唐)孙思邈. 千金翼方 [M]. 彭建中, 魏嵩有点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 40-41.
- [32] 禹志领, 严永清. 肉桂基源的本草考证 [J]. 时珍国药研究, 1992, 3(2): 49-51.
- [33] 柴瑞霖. 仲景方用桂枝为今之肉桂考 [J]. 江西中医药, 1989, 20(2): 42-44.
- [34] (明)吴琨. 医方考 [M]. 江苏: 江苏科技出版社, 1985: 366.
- [35] (明)张介宾. 景岳全书 [M]. 卷六十三. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 1316.
- [36] (金)李杲. 兰室秘藏 [M]. 刘更生, 臧守虎点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 90.
- [37] (清)张璐. 张氏医通 [M]. 李静芳, 建一校注. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 37.
- [38] 彭怀仁. 中医方剂大辞典 [M]. 第 8 册. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 646-648.
- [39] 江克明, 包明蕙. 简明方剂辞典 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 889-890.
- [40] 彭怀仁. 中华医方精选辞典 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1998: 135-136.
- [41] 李挺. 医学入门 [M]. 卷四. 金嫣莉注解. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 327.
- [42] (明)陈实功. 外科正宗 [M]. 刘忠恕, 张若兰点校. 天津: 天津科学技术出版社, 1993: 307.
- [43] (明)胡慎柔. 慎柔五书 [M]. 卷三. 上海: 上海卫生出版社, 1958: 280.
- [44] 刘仕廉. 医学集成 [M]. 卷二. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 116.
- [45] (清)吴谦. 医宗金鉴 [M]. 卷二十六. 石学文等点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 268.
- [46] (清)吴谦. 医宗金鉴 [M]. 卷七十六. 石学文等点校.

- 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 522.
- [47] (清)吴谦. 医宗金鉴 [M]. 卷六十九. 石学文等点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 536.
- [48] (清)吴谦. 医宗金鉴 [M]. 卷五十七. 石学文等点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 654.
- [49] (清)吴谦. 医宗金鉴 [M]. 卷五十八. 石学文等点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 882.
- [50] (清)汪昂. 汤头歌诀(正续集) [M]. 严苍山增辑. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 86.
- [51] 吴承洛. 中国度量衡史 [M]. 北京: 商务印书馆, 1984: 109-110.
- [52] 姚梦杰, 吕金朋, 张乔, 等. 人参化学成分及药理作用研究 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1261-1263.
- [53] 李珂珂, 弓晓杰. 人参花蕾中的 1 个新皂苷 5,6-二脱氢-20(S)-人参皂苷 Rg₃ [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3747-3752.
- [54] 聂娟, 谢丽华, 马港圆, 等. 中药黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(7): 228-231.
- [55] 张鲁, 崔洁, 王文全, 等. 甘草属植物地上部分化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1501-1505.
- [56] 吴修富. 肉桂提取物的主要化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(24): 3454-3456.
- [57] 孙精伟, 赵明波, 梁鸿, 等. 保元汤中黄酮类成分的分离和结构鉴定 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 696-700.
- [58] Ma X L, Yu Q, Guo X Y, *et al.* Nitric oxide inhibitory flavonoids from traditional Chinese medicine formula Baoyuan Decoction [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103: 252-259.
- [59] Ma X L, Guo X Y, Zhao M B, *et al.* Four new phenolic glycosides from Baoyuan decoction [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(2): 173-178.
- [60] 袁玲玲, 钱如贵, 丁丽娜, 等. 保元汤颗粒中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(8): 69-75.
- [61] Wang X P, Meng H, Wang Q X, *et al.* Baoyuan decoction ameliorates apoptosis via AT1-CARP signaling pathway in H9C2 cells and heart failure post-acute myocardial infarction rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112536.
- [62] 张怡. 保元汤调控 P38 MAPK-CRYAB 通路抑制心肌细胞凋亡防治 AMI 后 HF 的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [63] 赵凤依. “冠心平”治疗冠心病心绞痛的临床作用及其抗氧化机制的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [64] Wu Z, Jin F Y, Wang L X, *et al.* Antioxidant effects of Baoyuan decoction on dysfunctional erythrocytes in high-fat diet-induced hyperlipidemic ApoE^{-/-} mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5172480.
- [65] 孙莉, 林宝旭, 方硝杰, 等. 加味保元汤对慢性应激大鼠海马 SOD、GSH-Px 活性的影响 [J]. 大连大学学报, 2017, 38(3): 51-53.
- [66] 姜正林, 吴新民, 金淑仪, 等. 人参与丹参的抗脑缺氧作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2000, 16(3): 201.
- [67] 李会娟, 樊均明. 人参皂苷 Rg₁ 的药理作用及机制 [J]. 四川医学, 2006, 27(10): 1007-1008.
- [68] 陶文迪, 田秀玉, 李茂星, 等. 黄芪水提取物对高原缺氧大鼠运动能力的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(12): 12-18.
- [69] 金焯成. 黄芪-丹参药对治疗缺血性心脏病的补气活血机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [70] 贾敏. 黄芪水提液对大鼠体外神经细胞缺氧损伤的保护作用 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 452-453.
- [71] 杨茜. 基于代谢组学的保元汤抗疲劳及抗缺氧作用研究 [D]. 北京: 军事科学院, 2019.
- [72] 杨茜, 黄荣清, 肖炳坤, 等. 基于气质联用的保元汤抗缺氧作用代谢组学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1453-1458.
- [73] 张雄. 保元汤对婴幼儿室间隔缺损修补术后细胞免疫及肺感染的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(5): 234.
- [74] 王晓伟, 陆顺, 修浩. 活血保元汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的作用 [J]. 四川中医, 2019, 37(12): 42-46.
- [75] 张苍, 张可训. 保元汤对冠心病不稳定型心绞痛患者动脉粥样硬化状态及炎症因子影响 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(21): 2641-2643.
- [76] 孟慧, 王启新, 卢文吉, 等. 保元汤调控 AT1/P38 MAPK/TGF- β 途径改善心肌纤维化防治心力衰竭的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2292-2297.
- [77] 万彦军, 廖理曦, 刘瑜琦, 等. 保元汤心肌保护作用靶点群的鉴定与功能分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3650-3655.
- [78] Du Z Y, Shu Z L, Lei W, *et al.* Integration of metabolomics and transcriptomics reveals the therapeutic effects and mechanisms of Baoyuan Decoction for myocardial ischemia [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 514.
- [79] Lu Y Y, Du Z Y, Li Y, *et al.* Effects of Baoyuan decoction, a traditional Chinese medicine formula, on the activities and mRNA expression of seven CYP isozymes in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 327-335.
- [80] 刘泽. 保元汤合桃红四物汤加减方治疗气虚血瘀型心力衰竭的效果评价 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(13): 179-180.
- [81] 李凤, 孔令洋, 杜朝阳. 保元汤合生脉散治疗慢性心力衰竭临床研究 [J]. 四川中医, 2019, 37(12): 71-74.
- [82] 吴成建, 谢贤敏. 保元汤辨治急性加重期慢性阻塞性肺疾病 30 例 [J]. 河南中医, 2015, 35(9): 2167-2168.

- [83] 吕焕芝, 王春辉, 肖建涛. 加味保元汤治疗 COPD 缓解期肺脾气虚型的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 616-617.
- [84] 魏超宇, 汤成, 李小清, 等. 保元汤对慢性感染性乙型肝炎患者免疫功能和肝功能的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(4): 538-542.
- [85] 张秀荣, 薛一涛. 真武汤合保元汤对 2 型心肾综合征阳气亏虚证兼血瘀证心肾功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 202-207.
- [86] 王流云, 李琰, 栗晓乐. 千金苇茎汤合保元汤联合西药治疗老年性肺炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(7): 57-59.
- [87] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [88] 石婧婧, 陈舒好, 邹立思, 等. 超快速液相色谱-三重四级杆-线性离子阱质谱法分析人参和红参中皂苷类成分 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(22): 1944-1951.
- [89] 赵花, 魏建华, 徐涛, 等. 人参挥发油成分的 GC-MS 分析 [J]. 人参研究, 2014, 26(3): 45-48.
- [90] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [91] 王平, 梁逸曾. HPLC-DAD-MS 研究黄芪的化学成分 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 226-229.
- [92] 王波, 龚伟, 陈国宝, 等. 肉桂挥发性成分的气相色谱/质谱分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 941-943.
- [93] Ma X L, Guo X Y, Song Y L, *et al.* An integrated strategy for global qualitative and quantitative profiling of traditional Chinese medicine formulas: Baoyuan Decoction as a case [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38379.
- [94] Li J S, Zhao P, Li Y, *et al.* Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15290.
- [95] Lu Y Y, Chen J F, Song J Y, *et al.* Pharmacokinetics study of 16 representative components from Baoyuan Decoction in rat plasma by LC-MS/MS with a large-volume direct injection method [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 148-157.
- [96] Liu G Y, Li X W, Wang N B, *et al.* Three new dammarane-type triterpene saponins from the leaves of *Panax ginseng* C.A. Meyer [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(10): 865-873.
- [97] 李珊珊, 祝贺, 祁玉丽, 等. 人参果多糖的分离纯化及体外抗氧化活性研究 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(4): 73-76.
- [98] 赵岩, 王红, 蔡恩博, 等. 人参挥发油化学成分及其主要活性成分聚乙炔醇类药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1856-1859.
- [99] 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.
- [100] 李延勋, 栗章彭, 颜世利, 等. 膜荚黄芪化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2601-2607.
- [101] 唐冕, 许晓芬. 药用黄芪皂苷类化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 117-122.
- [102] 史鑫波, 唐志书, 刘妍如, 等. HPLC-UV-ELSD 法同时测定黄芪中黄芪皂苷和黄酮类成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(3): 434-440.
- [103] 孙政华, 邵晶, 郭玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 22-25.
- [104] 孟祥善, 周玉梅, 代晓华, 等. 黄芪 ISSR 标记遗传多样性及其与主要药用成分的关联分析 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(24): 2060-2070.
- [105] 薛倩倩, 李爱平, 李科, 等. 黄芪的质量评价研究概述及质量标志物研究策略初探 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2459-2463.
- [106] 张杰, 李鸿钰, 徐丽丽, 等. 甘草根和根茎的化学成分研究 [J]. 中国药业, 2017, 26(12): 15-19.
- [107] 刘育辰, 陈有根, 王丹, 等. 甘草化学成分研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1251-1255.
- [108] Kim J H. Investigation of anti-microbial activity of herbal medicines used as natural preservatives based on the analysis of papers and patents [J]. *Kjopp*, 2015, 29(1): 101.
- [109] 马玉翠, 吴翠, 王尉, 等. 肉桂醛标准样品的研制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 67-71.
- [110] 陈旭, 刘畅, 马宁辉, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及综合应用研究进展 [J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2581-2584.
- [111] 舒泽柳, 曾克武, 马晓丽, 等. 保元汤中具有心肌保护作用的活性成分及其潜在作用靶点研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 922-927.
- [112] 赵灵芝. 保元汤防治再生障碍性贫血配伍的化学研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2000.
- [113] Karmazyn M, Moey M, Gan X T. Therapeutic potential of ginseng in the management of cardiovascular disorders [J]. *Drugs*, 2011, 71(15): 1989-2008.
- [114] 刘帅, 张金国. 黄芪甲苷对心血管的保护作用(英文) [J]. 中国药理学, 2013, 22(3): 222-225.
- [115] Guo J, Wang J, Koo M. Anti-oxidative effect of glycyrrhizin on acute and chronic CCl₄-induced liver injuries [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2006, 21(S2): A154-A155.
- [116] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [117] 喻红. 肉桂在保元汤防治再障中的作用及保元汤防治再障机理的初步研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2001.

- [118] Zhang L, Liu X Y, Xu W, *et al.* Pharmacokinetics comparison of 15 ginsenosides and 3 aglycones in *Ginseng Radix* et *Rhizoma* and Baoyuan Decoction using ultra-fast liquid chromatography coupled with triple quadrupole tandem mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152775.
- [119] Yoon S J, Park J Y, Choi S, *et al.* Ginsenoside Rg₃ regulates S-nitrosylation of the NLRP3 inflammasome via suppression of iNOS [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 1184-1189.
- [120] Xu D W, Wang C N, Zhao W, *et al.* Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg₅ in mice: Involving of hippocampus BDNF signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 645: 97-105.
- [121] Dai S S, Hong Y L, Xu J, *et al.* Ginsenoside Rb₂ promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 100: 93-100.
- [122] Lee I S, Uh I, Kim K S, *et al.* Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg₃ via NF- κ B pathway in A549 cells and human asthmatic lung tissue [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 7521601.
- [123] Kang S, Park S J, Lee A Y, *et al.* Ginsenoside Rg₃ promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(1): 68-74.
- [124] 姜勇, 孙精伟, 屠鹏飞. 保元汤的化学成分研究 [A] // 首届全国方剂组成原理高峰论坛 [C]. 黄山: 中国实验方剂学杂志社, 2012: 1-3.

[责任编辑 崔艳丽]