

痹祺胶囊研究进展及其质量标志物的预测分析

张星艳^{1,2}, 李虎玲^{2#}, 李 新², 许妍妍¹, 高 晶², 曾 勇², 于 飞³, 王玉丽^{2,4*}, 刘昌孝^{2,5*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 现代中药研究中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

3. 天津医科大学药学院, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070

4. 天津大学化学工程与技术学院, 系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072

5. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 北京 100730

摘 要: 中药质量控制一直是中药临床需求和产业发展的关键。刘昌孝院士于 2016 年提出的中药质量标志物(Q-marker, Q-Marker)新概念和核心理论, 建立了中药质量控制系列共性关键技术, 构建了中药质量研究新模式, 为中药品种的现代化研究指明了方向。以痹祺胶囊药效学、药动学研究为实例, 在 Q-Marker 理论的指导下, 从特异性、可测性、有效性和中药理论关联性等方面对痹祺胶囊的研究进行总结分析, 发现士的宁、马钱子碱、甘草苷、丹酚酸 B、甘草酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A 可作为该复方的 Q-Marker, 为痹祺胶囊的质量控制及二次开发提供基础和依据, 同时也为建立痹祺胶囊的全程质量控制及质量可溯源体系奠定良好基础。

关键词: 痹祺胶囊; 中药; 质量标志物; 士的宁; 马钱子碱; 甘草苷; 丹酚酸 B; 甘草酸; 隐丹参酮; 丹参酮 II_A

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)09-2746-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.024

Research progress on Biqi Capsule and predictive analysis of its quality markers

ZHANG Xing-yan^{1,2}, LI Hu-ling², LI Xin², XU Yan-yan¹, GAO Jing², ZENG Yong², YU Fei³, WANG Yu-li^{2,4}, LIU Chang-xiao^{2,5}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Research Center for Modern Chinese Medicines, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Key Laboratory of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Clinical Drug Key Technology, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

4. Key Laboratory of Systems Bioengineering (Ministry of Education), School of Chemistry Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

5. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract: The quality of traditional Chinese medicine (TCM) has always been an important concern for the clinical needs and industrial development of TCM. The new concept and core theory of quality markers (Q-Marker) of TCM proposed by Academician Changxiao Liu in 2016 has established a series of common key technologies for quality control, built a new model for quality research, and pointed out the direction for modernization research of varieties of TCM. This paper briefly outlines the clinical

收稿日期: 2021-04-10

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81430096); 国家新药创新项目 (2017ZX09301062); 天津市科技计划项目 (19YFSLQY00110); 天津市“项目+团队”重点培养专项 (创新类) (XC202030); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2019-I2M-5-020)

作者简介: 张星艳 (1994—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: xingyanz@yeah.net

***通信作者:** 刘昌孝, 男, 中国工程院院士, 博士生导师。E-mail: liuchangxiao@163.com

王玉丽, 女, 博士, 研究方向为中药药理、中药大品种二次开发药效学研究、新药筛选与药理成药效研究。E-mail: yuliwang6@163.com

#并列第一作者: 李虎玲 (1992—), 女, 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: lihuling@tipr.com.cn

applications and pharmacological effects of Biqi Capsule (痹祺胶囊), and summarizes and analyzes the research on Biqi Capsule in terms of ingredient specificity, measurability, component validity, and relevance theory of TCM. The results suggested that strychnine, brucine, liquiritin, glycyrrhizic acid, salvianolic acid B, cryptotanshinone and tanshinone II_A can be used as Q-markers for this formula. It provides a basis for quality control and secondary development of Biqi Capsule, and also provides a good basis for the establishment of a full quality control and quality traceability system for Biqi Capsule.

Key words: Biqi Capsule; Chinese material medica; quality marker; strychnine; brucine; liquiritin; salvianolic acid B; glycyrrhizic acid; cryptotanshinone; tanshinone II_A

痹祺胶囊处方来源于汉代名医华佗传世验方“一粒仙丹”，由马钱子、党参、白术、三七、茯苓、丹参、川芎、牛膝、地龙和甘草 10 味药组成^[1]。该方具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效，临床用于治疗风湿、类风湿性关节炎、颈椎病、肩周炎、骨质增生、腰椎间盘突出、腰肌劳损、髌骨软骨病、急慢性软组织损伤和血栓性前静脉炎等病症，疗效确切^[2-4]。

马钱子是痹祺胶囊的君药，有大毒，具有散寒消肿、通络止痛作用^[5]；臣药由党参、白术、茯苓、丹参构成，党参能补中益气，治血虚、心悸等，白术祛风寒湿痹、健脾生肌，改善筋脉弛缓，茯苓健脾益气，丹参养血活血，4 药同用益气养血，切中病机为臣药；佐药由三七、川芎、牛膝、地龙构成，川芎性温，活血行气、祛风止痛功能显著，三七性微温，行瘀止血、消肿定痛，4 药活血化瘀、通络止痛，共为佐药；甘草调和诸药为使药。诸药配伍，共奏益气养血、祛风除湿、活血止痛之效^[6]。

基于现有对痹祺胶囊的研究及报道，笔者系统地整理及阐述痹祺胶囊的化学成分、临床应用及药理作用；并在此基础上，根据中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）理论“五要素”中的特有性、可测性、有效性及中药配伍理论关联性对痹祺胶囊的 Q-Marker 进行预测分析，为痹祺胶囊质量控制提供可靠的理论依据。

1 化学成分

中药复方制剂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。因痹祺胶囊的配伍药材较多、成分复杂，对其单味药材化学成分的研究较多，但对复方的有效成分的提取及分离研究较少。冯其帅等^[7]运用 HPLC 测定痹祺胶囊水提物中的成分，得到 6 种化学成分，分别为丹酚酸 B（salvianolic acid B）、甘草酸（glycyrrhizic acid）、马钱子碱（brucine）、土的宁（strychnine）、隐丹参酮（cryptotanshinone）、甘草苷（liquiritin）。此外，经

雅昆等^[8]还通过高效液相色谱-紫外串联质谱法同时测定出痹祺胶囊中 7 个有效成分士的宁、马钱子碱、甘草苷、丹酚酸 B、甘草酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A（tanshinone II_A），提示以上可测出的多种成分可能是痹祺胶囊发挥药效的物质基础。

2 临床应用

风湿、类风湿性疾病、关节炎等属于慢性病，风湿类疾病又是常见病，尤其是类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）、强直性脊柱炎，目前，病因不明，在传统医学中属于痹证范畴，属顽痹、骨痹等难治之症^[9]。痹祺胶囊正是基于痹症的治疗原则立论处方的。

经过 10 多年的临床应用及现代药理学技术的发展扩大，痹祺胶囊在药理学方面得到越来越深入的研究。

2.1 治疗类风湿性关节炎

诸多学者在临床实践中使用痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎^[10-13]，研究表明，痹祺胶囊对类风湿性关节炎患者的关节疼痛、肿胀指数、血沉、血尿常规、肝肾功能等均有着显著的改善作用。研究表明，外周血单核细胞软骨糖蛋白-39 与类风湿性关节炎有着一定的联系，而痹祺胶囊可改善类风湿性关节炎患者外周血中单核细胞软骨糖蛋白-39 mRNA 的表达水平，具有免疫调节作用^[14]。此外，痹祺胶囊联合其他药物对类风湿性关节炎也有着良好的治疗作用，齐迹等^[15]使用痹祺胶囊联合来氟米特可降低类风湿性关节炎患者的 C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、红细胞沉降（erythrocyte sedimentation rate, ESR）水平及 28 关节疾病活动指数等指标；马登越等^[16]发现痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎患者的总有效率可达 96.15%，并明显减轻患者的压痛关节数、肿胀关节数及症状积分，下调患者血清中的基质金属蛋白酶 3（matrix metalloproteinase-3, MMP-3）及 ESR 水平，升高骨特异性碱性磷酸酶水平，相较于单独给

予洛索洛芬钠片, 痹祺胶囊表现出了较高的安全性及治疗作用强的优势。Wang 等^[17]将痹祺胶囊联合甲氨蝶呤同时给予类风湿性关节炎患者治疗 24 周, 结果表明, 81.2% 的患者可在 24 周后明显减轻病情, 并可恢复患者的能量稳态; 而痹祺胶囊发挥的治疗作用与改善 T 辅助细胞 2 (T helper cell 2, Th2) 诱导的炎症反应及改善晨僵和关节肿胀度有关。诸多临床数据提示痹祺胶囊具有一定的治疗类风湿性关节炎的应用价值。此外, 痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效优于单独应用痹祺胶囊或甲氨蝶呤, 且安全性良好^[18]。

2.2 治疗膝骨关节炎

夏璇等^[19]探究膝骨关节炎患者中痹祺胶囊的治疗效果, 结果表明, 在治疗 24 周后, 痹祺胶囊治疗组的骨关节炎指数评分的改善效果优于治疗前, 在未使用非甾体消炎药的患者中, 痹祺胶囊对磁共振膝关节评分的改善效果优于骨化三醇胶囊+碳酸钙 D3 片, 痹祺胶囊在改善膝骨关节炎患者的关节僵硬和功能状态上具有一定的优势。诸多研究者^[20-22]在临床实践中得出同样的结论。研究还表明, 痹祺胶囊联合多种治疗药物或手段均可减轻膝骨关节炎患者的病情及症状。康玉玲等^[23]探索口服痹祺胶囊联合关节腔内注射透明质酸钠对膝骨性关节炎的影响, 治疗 53 例膝骨性关节炎患者 5 周后, 痹祺胶囊联合透明质酸钠可有效治疗膝骨性关节炎, 减轻关节疼痛程度及病情严重程度, 改善膝关节功能, 血清中环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 及软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 含量下降, 与单独使用透明质酸钠相比, 所有临床效果具有显著性差异。痹祺胶囊联合依托考昔^[24]、塞来昔布^[25]、玻璃酸钠^[26]、尼美舒利片^[27]等均对膝骨关节炎患者有着良好的治疗效果。痹祺胶囊联合针刺^[28-29]、膝关节支具^[30]、膝关节清理^[31-32]等手段也可用于膝骨关节炎患者的治疗, 且疗效显著。

2.3 治疗腰腿痛

秦敬亿等^[33]应用痹祺胶囊治疗第 3 腰椎横突综合征患者, 治疗有效率高达 96.3%, 并优于布洛芬的治疗效果; 在对 81 例患者的治疗期间, 未发现痹祺胶囊出现明显毒副作用, 表明痹祺胶囊不仅临床疗效好, 安全性也较高。梁杨祖等^[34]将 76 例中重度腰腿痛患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予痹祺胶囊, 对照组给予复方氯唑沙宗片, 研究结果表明痹祺胶囊和复方氯唑沙宗片的疗效无差异, 但痹

祺胶囊可明显改善重度腰腿痛患者的视觉模拟评分及远期疗效, 此外, 痹祺胶囊治疗组未出现明显的不良反应, 说明痹祺胶囊安全有效。另有研究表明, 痹祺胶囊对腰椎间盘突出症所引起的根性神经痛患者有较好的疗效, 可在 2 周内明显改善腰椎间盘突出症的腰腿痛病症 (82.26%), 但痹祺胶囊不能治疗所有类型的腰椎间盘突出症^[35]。临床疗效表明痹祺胶囊可应用于腰腿痛疾病的治疗, 且疗效确切。

2.4 治疗其他疾病

痹祺胶囊还可用于治疗纤维肌痛症、椎动脉型颈椎病、腰肌劳损、足跟痛^[36]、风湿性多肌痛^[37]、强直性脊柱炎^[38]及肩袖损伤^[39]等疾病。郑云生等^[40]用痹祺胶囊治疗纤维肌痛症, 研究发现痹祺胶囊能改善患者的肌肉酸痛程度, 且对免疫功能的影响较小。痹祺胶囊能用于治疗腰肌劳损, 疗效显著, 并优于氯唑沙宗对照组^[41]。此外, 袁博^[42]发现痹祺胶囊还能用于治疗椎动脉型颈椎病, 可完全缓解 70% 的症状, 达到 94% 的有效率。

3 药理作用

3.1 抗炎、镇痛作用

已有大量文献报道了痹祺胶囊全方的药理作用研究成果, 证实其全方具有镇痛、抗炎作用。刘维等^[43]研究显示, 痹祺胶囊能明显提高小鼠疼痛的阈值, 并降低醋酸所致小鼠的扭体反应, 抑制佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠的关节肿胀度, 表明痹祺胶囊可抑制炎症反应并发挥镇痛效果。此外, 痹祺胶囊还可减轻 II 型胶原诱发的关节炎 (type II collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠的足趾肿胀度及关节炎指数^[44]。胡晓民^[45]研究表明, 痹祺胶囊能改善气虚血瘀型类风湿性关节炎患者的主要病理症状和体征, 恢复过高表达的 ESR、类风湿因子、CRP 含量, 可抑制患者体内的体液免疫, 调节 T 淋巴细胞亚群 Th/Ts 之间的平衡, 下调血清白细胞介素-1 (interleukin, IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达水平, 表明痹祺胶囊具有抗炎、镇痛、调节免疫功能等药效作用。Wang 等^[46]发现痹祺胶囊可调控脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 通路及 COX-2 通路进而抑制激活的 RAW264.7 巨噬细胞中的 COX-2、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达, 从而发挥抗炎作用。综上, 痹祺胶囊通过抑制多种炎症因子起到良好的抗炎药理作用 (表 1)。

3.2 保护关节软骨作用

许放等^[47]发现痹祺胶囊可减轻木瓜蛋白酶建立的骨关节炎模型（osteoarthritis, OA）大鼠血清和尿中羟脯氨酸及血清中 NO 的含量，表明痹祺胶囊可减轻大鼠关节软骨的损伤情况。邢国胜等^[48]在骨性关节炎模型兔中发现痹祺胶囊可通过降低血清中 MMP-3、IL-6 含量、调节基质金属蛋白酶组织抑制因子-1/MMP-3 水平改善关节软骨的损伤情况。柳占彪等^[49]通过膝骨关节炎大鼠模型给药 6 周后，得出痹祺胶囊可保护大鼠关节软骨组织，减轻水肿、变性、簇聚及坏死的情况出现。谭洪发^[50]发现痹祺胶囊不仅可改善 CIA 模型大鼠踝关节的炎症反应、关节病理损伤，还可抑制踝关节中核因子 κ B 受体激活配体（receptor

activates NF- κ B ligand, RANKL）的表达、升高骨保护素（osteoprotegerin, OPG）的表达，降低 RANKL/OPG 的值，表明痹祺胶囊保护关节及软骨的作用可能与抑制调控 OPG/RANK/ RANKL 通路有关。在另一项研究中，痹祺胶囊和阳性对照药甲氨蝶呤可减轻 CIA 大鼠踝关节中出现的炎症和肿胀度，痹祺胶囊可降低关节炎大鼠血清、滑膜和软骨中软骨寡聚基质蛋白和骨桥蛋白水平，并进一步减轻大鼠关节中出现的滑膜增生、滑膜炎症细胞浸润和软骨高度退化等现象，结果表明，0.6 g/kg 是痹祺胶囊缓解相关临床并发症最有效的剂量^[51]。多项实验数据表明痹祺胶囊发挥的骨保护作用与关节中的特异性骨生长因素及多种炎症因子有关（表 1）。

表 1 痹祺胶囊在多种疾病模型中发挥的药理作用

Table 1 Pharmacological effects of Biqi Capsule in various disease models

相关疾病	动物模型	药理作用	作用机制	文献
RA	CIA 大鼠模型	抑制 RA 病程发展的中心环节；减轻滑膜炎性细胞浸润；抑制大鼠滑膜细胞的肿瘤样增殖，缓解大鼠关节症状	下调 IL-18 及 TNF- α 的表达水平；抑制 NF- κ B 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3- hydroxykinase PI3K）活化途径；阻止 IL-18 与 TNF- α 的相互作用；调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡及平衡 Fas/FasL 系统	52
	CIA 和 AA 大鼠模型	减轻滑膜增生，血管翳形成，关节软骨破坏	抑制炎症因子 IL-6 的表达；调控 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）-STAT 信号通路中 JAK3、STAT3 的表达	53
		减轻关节炎症、抑制滑膜增生、减轻关节软骨及骨破坏	降低 TNF- α 水平及下调 RANKL，上调 OPG 表达，调控 RANKL/OPG 值	50
		抑制 CIA 大鼠的软骨破坏	降低血清、滑膜、软骨中 OPN 表达；减少 TNF- α 水平的表达	54
慢性神经病理 性疼痛		抑制炎症浸润、滑膜增生和关节破坏，发挥保护关节软骨的作用	下调血清、滑膜和软骨中 COMP 的表达	55
	慢性坐骨神经压迫损伤大鼠	提高神经病理性疼痛大鼠的热疼痛阈值		56
OA	膝关节注射 4%木瓜蛋白酶诱导膝骨关节炎大鼠模型	改善膝关节软骨组织的水肿、变性、簇聚和坏死		49
	Hulth 法建立骨关节炎兔模型	对抗过氧化、保护关节软骨	降低血清及尿中丙二醛（malondialdehyd, MDA）及 NO 的含量；升高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性，且呈一定的剂量依赖性	57
	膝关节注射 4%木瓜蛋白酶诱导膝骨关节炎大鼠模型	通过益气养血功能，减轻 OA 的炎症反应，达到保护关节软骨的作用	降低大鼠血清 NO 含量，减轻由 NO 介导的对关节软骨的损伤	47
炎症	LPS 诱导 RAW264.7 细胞	抗炎作用	痹祺胶囊水提取物与隐丹参酮抑制 NO 和 IL-6 分泌；马钱子碱、土的宁、甘草苷和甘草酸均可抑制 NO 的分表达	7
	LPS 诱导 RAW264.7 细胞	抗炎作用	抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞分泌 NO 和 TNF- α ；降低 IL-6、COX-2、iNOS 的 mRNA 表达水平	58
	LPS 刺激软骨细胞	抗脂质过氧化及炎性损伤，保护软骨细胞	提高软骨细胞活性，抑制 NO 的分泌，下调 MDA 的水平，上调 SOD 活性	59

4 Q-Marker 的预测分析

刘昌孝院士于 2016 年正式提出中药 Q-Marker 新概念和核心理论,建立了中药质量控制系列共性关键技术,构建中药质量研究新模式^[60]。痹祺胶囊的配伍原则是以活血益气类中药为主,补肾壮骨类中药为辅,具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效^[61]。因痹祺胶囊中的君药为马钱子,是一种毒性药材,故对其减毒增效的研究也是重中之重。结合中药 Q-Marker 的“五要素”概念建立痹祺胶囊 Q-Marker 发现的研究路径,为其建立更科学的质量控制方法提供新的思路 and 理论依据。

4.1 基于中药成分特有性的 Q-Marker 预测分析

4.1.1 马钱子 马钱子是马钱科马钱属植物马钱子 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,在我国入药治疗的历史悠久且经验丰富^[62]。马钱子作为痹祺胶囊的君药,有大毒,且治疗窗窄。其主要物质成分为吲哚类生物碱,占总成分 1.5%~5%^[62]。其中的生物碱类物质又以马钱子碱和土的宁为主,约占总生物碱的 70%,也是主要的毒性物质^[63]。另外,还有其他已经分离得到的吲哚类生物碱,如伪土的宁、伪马钱子碱、异土的宁、异马钱子碱、马钱子新碱、依卡精、 α -可鲁勃林、 β -可鲁勃林、*N*-甲基-伪- β -可鲁勃林、3-甲氧基毒毛旋花子碱、原番木鳖碱、降马枯星碱 B 等几十种生物碱,但这些生物碱物质含量较低^[64-69]。因此,可选择含量最高且专属性强的马钱子碱和土的宁作为评价马钱子质量的 Q-Marker。

4.1.2 党参 党参为一种药食同源的补益常用药材,为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *C. pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 或川党参 *C. tangshen* Oliv. 的干燥根^[70]。党参药材无统一的质量评价标准,鉴于《中国药典》2020 年版中的规定,可以化学性质稳定的党参炔苷作为评价党参优劣的指标之一^[71],也是党参中典型的活性成分;此外,由于党参多糖的活性较多,可作为评价党参质量的指标^[72-76]。研究表明党参苍术内酯 III 也是党参的主要成分之一,可作为党参质量评价的指标性成分^[70,77]。陈娟等^[78]以紫丁香苷、苍术内酯 III 和党参炔苷为指标经 HPLC 法检测,用于评价党参的质量效果良好。

4.1.3 白术 白术是菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎。自古以来,白术具有“北参南术”及“十方九术”等美誉,为我国

常规的大宗药材之一,年需求量一般在万吨以上^[79]。白术含有多种挥发性成分、内酯类成分及多糖类成分,白术中挥发油含量约为 1.4%,其主要成分为苍术酮、苍术醇等,其中苍术酮在挥发油中质量分数为 31.9%~61.0%^[80]。在《中国药典》2020 年版中,可使用苍术酮(桃红色斑点)进行白术药材的鉴定^[71]。内酯类成分中以白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III 为主要活性成分^[80],其含量依次为白术内酯 III>白术内酯 I>白术内酯 II^[81-82]。其他内酯类成分还包括白术内酰胺、15-环氧白术内酯 III、15-环氧-8 β -羟基白术内酯 III、8 β ,9 α -二羟基白术内酯 II 等^[83],其中白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III 比较具有特征性。

4.1.4 茯苓 茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核^[84]。茯苓中含有多种活性成分,主要以三萜类及茯苓多糖类为主^[85-86]。已经分离得到的三萜类化合物约有 50 多种,包括 3-氢化去氢松苓酸、灵芝酸 B、曲美烯酸、松苓新酸、茯苓酮 A、茯苓酮 B、齿孔酸、茯苓酸、去氢茯苓酸、茯苓新酸 B、茯苓新酸 E、齐墩果酸等^[84];茯苓多糖约占茯苓菌核的 70%~90%^[84,87],茯苓多糖主要为 β -茯苓聚糖、茯苓聚糖、羧甲基茯苓多糖、茯苓多糖 F 等^[79],其中以 β -茯苓聚糖和茯苓聚糖为主^[88-89]。

4.1.5 丹参 丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎。其化学成分主要分为两大类:脂溶性二萜类化合物(邻醌型二萜醌类、对醌型罗列酮类二萜及其他)和水溶性酚酸类化合物^[90-91]。邻醌型二萜醌类化合物包括丹参酮 II_A、丹参酮 I、丹参酮 II_B、隐丹参酮、丹参新酮及紫丹参甲(乙、丙、丁、戊、己)素等;对醌型罗列酮类二萜成分的含量不高,有异丹参酮 1、异丹参酮 II_A、异丹参酮 II_B、异隐丹参酮等^[91-92];脂溶性二萜成分中其他物质有新隐丹参酮、鼠尾草卡偌醇、阿罗卡二醇等。酚酸类物质有原儿茶醛、丹参素、咖啡酸及丹酚酸 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J 等^[91-92]。丹参中丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 的含量较高且具有十分突出的药理活性^[93-94]。《中国药典》2020 年版中,含量测定项下以丹参酮 II_A 为指标成分,再测定丹参酮 I、隐丹参酮的含量,并规定这 3 类物质的含量不可少于 0.25%;丹酚酸 B 不可少于 3.0%^[71]。其中,以丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮及丹酚酸 B 这 4 种成分的特异性较高,可用于丹参

质量的评价。

4.1.6 三七 三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎, 又称为田七^[95]。三七中的三萜类寡糖苷、达玛烷型四环三萜类及三萜皂苷(人参二醇皂苷、三七皂苷等)等成分为主要成分^[95], 其中分离得到最多的成分为三萜皂苷类, 且具有明确的抗氧化、保护心脑血管、活血及止血等药理作用, 人参二醇皂苷具有良好的镇痛作用^[96-97]。《中国药典》2020 年版中规定三七中的人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 及三七皂苷 R_1 的总含量不得少于 5.0%^[71]。人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 及三七皂苷 R_1 在五加科植物中存在, 因此, 在痹祺胶囊中, 可选用这 3 种成分作为药材三七质量评价的专属性物质。

4.1.7 川芎 川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎^[98]。川芎中的约有 1% 的挥发油化合物, 其中以苯酞类成分为主^[99], 包括川芎内酯、川芎醇内酯、洋川芎内酯、*E*-藁本内酯、*Z*-藁本内酯^[98]; 《中国药典》2020 年版中以挥发油中的阿魏酸不得少于 0.10% 的标准作为川芎质量评估的一项标准^[71]; 此外, 还包含有以川芎嗪为主的多种生物碱类成分^[100]。川芎嗪和阿魏酸均具有较好的抗血栓、促进血管舒张等多种药理作用^[98,101]。

4.1.8 牛膝 牛膝为苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根。其主要化学成分为皂苷类、甾酮类、糖类等^[102-103]。其中, 皂苷类化合物均以齐墩果酸为苷元的三萜皂苷类成分^[104-105]; 甾酮类主要为蜕皮甾酮、 β -蜕皮甾酮、牛膝甾酮 A、漏芦甾酮 B、水龙骨甾酮 B 等成分^[106], 《中国药典》2020 年版中以 β -蜕皮甾酮评价牛膝, 规定含量不得少于 0.030%^[71]。牛膝中的多糖成分含量较高, 且具有多种生物活性, 包括牛膝多糖、禾本科型果聚糖及水溶性寡聚糖等^[107]。皂苷类和多糖类因专属性较低, 故不考虑, 但 β -蜕皮甾酮的含量较高, 且特征明显, 可用于评价牛膝的质量。

4.1.9 地龙 地龙为钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier)、通俗环毛蚓 *P. vulgaris* Chen、威廉环毛蚓 *P. guillelmi* (Michaelsen) 或栉盲环毛蚓 *P. pectinifera* Michaelsen 的干燥体^[71]。现代研究表明蛋白多肽类为地龙主要成分, 干体地龙中蛋白质的含量高达 60% 左右^[108]。氨基酸成分有谷氨酸、亮氨酸、赖氨酸、丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸及缬氨酸, 为人体必需氨基酸; 脂类成分主要为磷脂、不饱和

脂肪酸、硬脂酸、胆固醇和棕榈酸等, 以及次黄嘌呤为主的核苷化合物及多种微量元素^[109]。但地龙中的化学成分专属性均不强。

4.1.10 甘草 甘草是豆科植物甘草 *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, 在我国资源丰富、分布广泛^[110]。甘草的化学成分以三萜皂苷类^[110]和黄酮类^[111]为主。三萜皂苷类包含甘草酸、18 β -甘草酸和 18 α -甘草酸等^[112-113], 黄酮类成分主要包括甘草查耳酮甲、甘草苷和异甘草苷等^[113]。另外, 炙甘草为甘草的炮制加工品^[113]。《中国药典》2020 年版中, 规定甘草及炙甘草中的甘草苷含量不得少于 0.50% 及甘草酸含量不得少于 1.0%^[71]。甘草苷和甘草酸是甘草中含量较高的成分且具有专属性。

4.2 基于成分与药效关联的 Q-Marker 预测分析

因质量控制的根本主旨在于将中药的有效性进行一定的发挥和控制, 且“有效性”也是 Q-Marker “五要素”的核心^[114]。

张馨方等^[58]研究表明与石油醚、正丁醇提取物相比, 痹祺胶囊水提取物的抗炎作用更显著; 随后, 冯其帅等^[7]在 LPS 诱导的小鼠巨噬 RAW264.7 细胞中, 考察痹祺胶囊水提取物及其单体成分对炎症反应的影响, 结果表明痹祺胶囊水提取物和隐丹参酮可降低 NO 和 IL-6 的表达, 而马钱子碱、土的宁、甘草苷和甘草酸只能抑制明显被诱导的 RAW264.7 细胞中 NO 的表达; 此外, 从痹祺胶囊水提取物中分离到 0.659 mg/g 马钱子碱、0.112 mg/g 土的宁、2.679 mg/g 甘草酸、2.613 mg/g 甘草苷、4.630 mg/g 丹酚酸 B 及 0.028 mg/g 隐丹参酮, 此结果表明痹祺胶囊水提取物中的主要抗炎成分是隐丹参酮、马钱子碱、土的宁。同样, Wang 等^[46]同样使用 RAW 264.7 细胞对痹祺胶囊水提取物的抗炎活性进行研究, 结果表明痹祺胶囊可通过抑制 LPS 介导的 iNOS 通路及 COX-2 通路从而减轻细胞的炎症反应; 此外, 除了马钱子碱、土的宁、甘草酸、甘草苷、丹酚酸 B 及隐丹参酮之外, 在痹祺胶囊水提取物中检测到 82.71% 的多糖物质, 提示痹祺胶囊中的多糖成分也参与抗炎作用的发挥。与文献报道的马钱子碱^[115]、甘草酸^[116]、甘草苷^[116]及隐丹参酮^[117]抗炎作用一致, 但土的宁无抗炎作用^[115]; 痹祺胶囊中多种药材中含有确切药理活性的多糖成分, 如茯苓^[118]、党参^[70]、白术^[80]、牛膝^[119]及甘草^[116]等。

综合文献分析可知, 马钱子碱、甘草酸、甘草

苷、隐丹参酮、多糖等在痹祺胶囊的治疗中发挥了重要作用，可作为痹祺胶囊 Q-Marker 的选择。

4.3 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

《中国药典》2020 年版规定马钱子(马钱子粉)、丹参、三七、川芎、牛膝及甘草含量测定的成分有土的宁、马钱子碱、丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮、丹酚酸 B、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、三七皂苷 R₁、阿魏酸、β-蜕皮甾酮、甘草苷和甘草酸^[7]。许妍妍^[120]选用痹祺胶囊中的马钱子为指标，首次建立了生物样品中土的宁和马钱子碱的 LC-MS 定量分析方法，该方法灵敏度高、专属性强、操作简单便捷；HPLC 法可同时检测出痹祺胶囊中的马钱子碱、土的宁、甘草酸、甘草苷、丹酚酸 B 及隐丹参酮成分；经雅昆等^[8]通过建立的高效液相色谱-紫外串联质谱法同时测定痹祺胶囊中的土的宁、马钱子碱、甘草苷、丹酚酸 B、甘草酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A 的含量。

4.4 基于复方配伍环境的 Q-Marker 预测分析

复方是中药临床配伍运用的主要形式，在不同的复方中，同一种中药材发挥的药效基础可能不尽相同，因此，刘昌孝院士提出 Q-Marker 的选定还需要从复方的配伍角度出发，基于复方的药效表现形式进而确定 Q-Marker 成分^[60]。因马钱子为毒性药材且是痹祺胶囊中的君药，故对其在复方中的毒性成分及减毒增效的研究也需有一定的研究和考虑。

高晶等^[1]为了进一步研究痹祺胶囊的配伍规律，将痹祺胶囊拆方后，通过“君、臣、佐、使”的不同组合来研究痹祺胶囊的镇痛、抗炎作用。结果表明，痹祺胶囊拆方后，君药与臣药或君药与佐药配伍，镇痛作用不明显；加入使药，镇痛作用并未增强，但对消除 AA 大鼠足趾原发性和继发性肿胀有明显作用；可见只有“君、臣、佐、使”的科学配伍，才能发挥协调、互补作用，明确地发挥药效。

此外，许妍妍^[120]发现，土的宁和马钱子碱的体内过程均符合一级二房室模型；经药动学参数统计分析，痹祺胶囊全方中马钱子的药动学过程是达峰时间显著延长，吸收减缓，峰浓度降低，并且有效浓度在体内的滞留时间显著延长，但不影响其吸收总程度。提示除君药外，痹祺胶囊组方中的其他药味影响了土的宁和马钱子碱在大鼠体内的药动学过程，使其毒性降低，疗效不减。进一步研究发现，臣药组和佐药组均能显著延长土的宁和马钱子碱的达峰时间，延缓吸收，避免过快产生不良反应，但

继续将臣佐拆方后的单味药组与君药配伍，未见明显的药动学差异；在大鼠离体外翻肠囊实验中，结果发现痹祺胶囊中土的宁和马钱子碱的吸收明显慢于单体组和君药组。张韶瑜^[61]从痹祺胶囊组方中不同药味影响君药对肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 作用的角度出发，进一步探讨君药与臣、佐、使药之间的关系。研究发现，痹祺胶囊配伍组中的君+臣药组、君+臣+佐药组、君+臣+使药组及痹祺胶囊全药组能明显诱导 CYP1A2 和 CYP2C9，提示痹祺胶囊配伍组方中存在诱导 CYP1A2、CYP2C9 的活性成分。提示痹祺胶囊的药物配伍后，不仅使毒性成分土的宁和马钱子碱的血药浓度远低于中毒浓度，而且保证了血药浓度更长时间处于有效浓度的范围内，即起到减毒增效的目的；此外，在全方中的臣药、佐药、使药和君药科学配伍后，能相互影响、协调作用，明确发挥全方的疗效，体现了痹祺胶囊复方配伍的科学性。

在 Q-Marker 预测分析中，笔者注意到痹祺胶囊中部分成分虽既具有专属性又具有活性，但由于成分含量较低、较难分离或成分易发生挥发等，需要新的检测手段及技术用于这些成分的分离及含量测定。故而应选择专属性好、可测性强、便于质量控制的成分作为痹祺胶囊的 Q-Marker。综合可知，土的宁、马钱子碱、甘草苷、丹酚酸 B、甘草酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A 与痹祺胶囊有效性密切相关、专属性强且可测定、便于质量控制，可作为痹祺胶囊的 Q-Marker，其具体信息见表 2 和图 1。

5 结语

中药质量控制一直是中药临床需求和产业发展的关键。由于缺少系统的理论指导，长期以来，聚焦到中药质量本质内涵的研究处于碎片化状态，成为制约中药质量研究的关键瓶颈问题。在十几年的中药材、制剂质量，特别是大品种二次开发提升研究的基础上，痹祺胶囊作为一个经典的临床治疗痹症疾病的复方，《中国药典》2015 年版^[121]首次纳入，配伍药材众多，其中的君药还是具有毒性的马钱子，因此更应关注痹祺胶囊从原植物到药材、制剂最终进入体内到达靶点产生作用的量效关系和质量控制问题。

本文从痹祺胶囊的临床应用现况及药理研究出发，较为全面地整理和分析了痹祺胶囊的研究进展。但笔者在查阅和分析已报道的文献中发现，痹祺胶囊的现代研究多集中于临床疗效，欠缺物质基础和

表 2 痹祺胶囊的 Q-Marker 信息

Table 2 Information of Q-Marker of Biqi Capsule

化学成分	分子式	CAS	相对分子质量	植物来源
土的宁 (strychnine)	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	57-24-9	334.168 128	马钱子
马钱子碱 (brucine)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	357-57-3	394.189 257	马钱子
丹酚酸 B (salvianolic acid B)	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	121521-90-2	718.153 385	丹参
隐丹参酮 (cryptotanshinone)	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	35825-57-1	296.141 245	丹参
丹参酮 II _A (tanshinone II _A)	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	568-72-9	294.125 594	丹参
甘草酸 (glycyrrhizic acid)	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.403 786	甘草
甘草苷 (liquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.126 382	甘草

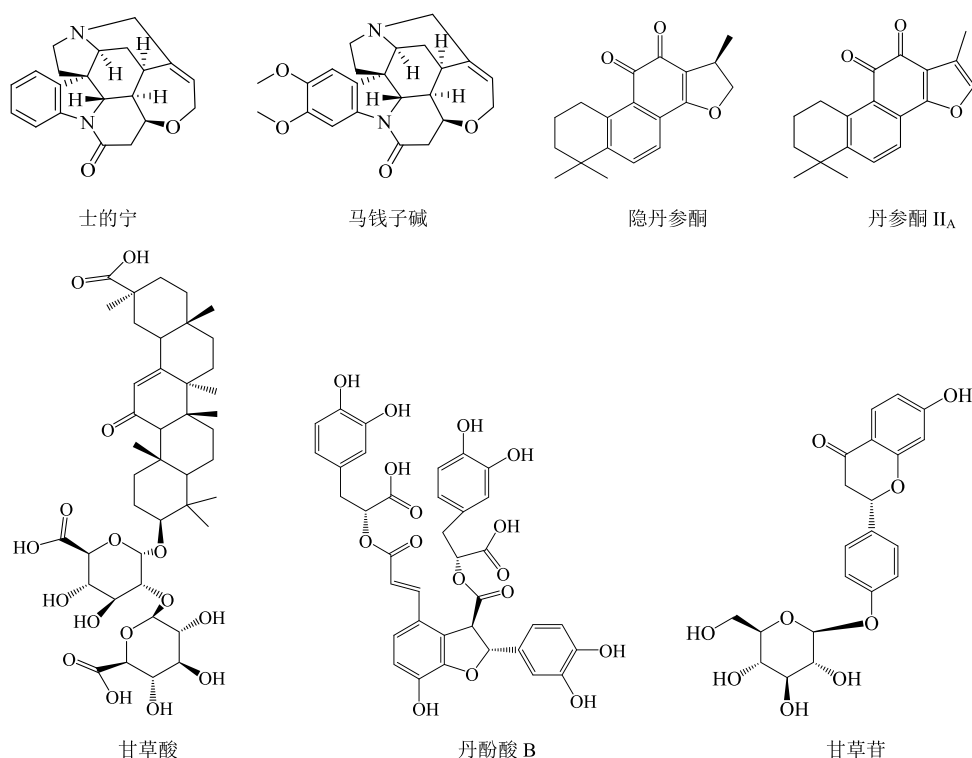


图 1 痹祺胶囊 Q-Marker 的结构

Fig. 1 Molecular structure of Q-Marker of Biqi Capsule

药理学方面的研究,尤其是痹祺胶囊的入血成分方面的研究,因此导致笔者在对痹祺胶囊的传递与溯源的属性方面未能阐述明确,在未来的研究发展中,应聚焦于痹祺胶囊的化学成分、体内药效物质及量效关系等方向。本文基于复方的有效性、成分可测性、成分特有性和复方的配伍环境对痹祺胶囊 Q-Marker 进行了预测及分析,得出土的宁、马钱子碱、甘草苷、丹酚酸 B、甘草酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A 可作为痹祺胶囊的 Q-Marker,后续的研究可集中在以上成分能否从原植物到药材、制剂,最终再进入到体内产生药效作用的全过程,以期为痹祺胶囊的质量控制和 Q-Marker 的筛选提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高晶,曾勇,于飞,等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.
- [2] 刘维,边新群. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎临床和实验研究 [J]. 华夏医药, 2006, 1(3): 217-219.
- [3] 刘维,陈伏宇,王熠,等. 痹祺胶囊与正清风痛宁片治疗类风湿关节炎 40 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(4): 244-247.
- [4] 过振华,刘永芹,马红梅,等. 痹祺胶囊的药理研究及其临床应用 [J]. 黑龙江医药, 2008, 21(1): 68-70.
- [5] 唐敏,伍冠一,朱婵,等. 马钱子碱镇痛研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1791-1795.
- [6] 王胜春,瞿新红,李剑峰,等. 风湿马钱片药物配伍规律的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(5): 658-663.

- [7] 冯其帅, 王贵芳, 王强松, 等. 痹祺胶囊水提取物及其单体成分抗炎活性比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 89-93.
- [8] 经雅昆, 江振作, 刘亚男, 等. HPLC-UV-MS 法同时测定痹祺胶囊中 7 个有效成分 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1492-1496.
- [9] 李征, 胡荫奇, 王义军. 风湿类疾病中医药研究进展 [J]. 中国骨伤, 2002, 15(3): 185-186.
- [10] 刘维. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 天津中医药, 2004, 21(6): 474-475.
- [11] 肖枫, 吴凤佳. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(6): 147-148.
- [12] 白海涛, 李剑. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎 50 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(11): 1489-1490.
- [13] 刘朋. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎 48 例 [J]. 首都医药, 2012, 19(20): 53-54.
- [14] 刘维, 刘晓亚. 痹祺胶囊对类风湿关节炎外周血单核细胞人类软骨糖蛋白 39 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 391-392.
- [15] 齐迹, 王健敏. 来氟米特联合痹祺胶囊对类风湿性关节炎患者 CRP、ESR 水平及 DAS28 指数的影响 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(21): 3580-3582.
- [16] 马登越, 葛群, 李晓彤, 等. 痹祺胶囊联合洛索洛芬钠治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1835-1838.
- [17] Wang Z, Wu J Q, Li D Y, et al. Traditional Chinese medicine Biqu capsule compared with leflunomide in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 36.
- [18] Jie H Y, Wu Q F, Ding Z X. Clinical study of Biqu Capsule combined with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2012, 32(2): 195-198.
- [19] 夏璇, 王焕锐, 吕媛, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3518-3522.
- [20] 白卫飞, 柴宏伟, 余向前, 等. 痹祺胶囊治疗中轻度膝骨性关节炎的临床疗效研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 1015-1017.
- [21] 王柏公, 王丽萍, 白人骁. 痹祺胶囊治疗膝骨性关节炎的多中心随机对照临床试验 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3840-3843.
- [22] 李艳荣. 痹祺胶囊治疗骨关节炎 52 例临床观察 [J]. 中医临床杂志, 2004, 16(4): 336-337.
- [23] 康玉玲, 张江涛, 曹蕾, 等. 痹祺胶囊口服联合透明质酸钠关节腔内注射对膝骨性关节炎患者膝关节功能及血清 COX-2、COMP 水平的影响 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(6): 886-890.
- [24] 吴涛. 痹祺胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1145-1149.
- [25] 陈付艳, 周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1341-1344.
- [26] 张建. 痹祺胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2438-2441.
- [27] 李隶. 痹祺胶囊联合尼美舒利片治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13): 84.
- [28] 陈新合. 苍龟探穴针刺疗法联合痹祺胶囊治疗膝骨性关节炎疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(8): 23-24.
- [29] 雷慧姝, 周嘉平. 针刺联合痹祺胶囊治疗膝关节骨关节炎的临床疗效 [J]. 世界临床药物, 2018, 39(11): 769-773.
- [30] 刘昊, 张岩, 孙晓新, 等. 痹祺胶囊联合膝关节支具治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(7): 1008-1010.
- [31] 宋敬锋, 毕成, 刘昊. 膝关节清理术联合痹祺胶囊治疗膝关节骨性关节炎疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1358-1360.
- [32] 丁勇, 祝丰奎, 杨利, 等. 膝关节清理术联合痹祺胶囊治疗轻中度膝关节骨性关节炎临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 867-869.
- [33] 秦敬亿, 冯凤辉. 痹祺胶囊治疗第三腰椎综合征 81 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 745-746.
- [34] 梁杨祖, 周贤刚. 痹祺胶囊治疗中重度腰腿痛的临床疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 2009, 38(4): 17-19.
- [35] 阎志, 李筱柳. 痹祺胶囊治疗腰椎间盘突出症 120 例临床观察 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(3): 368-369.
- [36] 贾金梅. 痹祺胶囊配合中药牛膝治疗足跟痛症 68 例疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 137-138.
- [37] 王波, 张葆, 王洪武. 痹祺胶囊联合泼尼松治疗风湿性多肌痛 18 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(5): 596-598.
- [38] 刘荣亿. 痹祺胶囊治疗强直性脊柱炎临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2855-2856.
- [39] 胡建威, 张亦庚. 痹祺胶囊治疗肩袖损伤的临床观察 [A] // 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文集 [C]. 天津: 中国中西医结合学会, 2014: 122-123.
- [40] 郑云生, 任秀敏. 痹祺胶囊治疗纤维肌痛症疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 51-52.
- [41] 许崧杰, 陈学明, 崔利宾, 等. 痹祺胶囊治疗腰肌劳损的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 958-959.
- [42] 袁博. 痹祺胶囊治疗椎动脉型颈椎病疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1148-1149.

- [43] 刘维, 周艳丽, 张磊, 等. 痹祺胶囊抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(5): 315-316.
- [44] 边新群, 刘维. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的药理学实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 773-774.
- [45] 胡晓民. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎 (气虚血瘀型) 的临床研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2006.
- [46] Wang Q S, Cui Y L, Wang Y F, *et al.* Effects of compounds from bi-qi capsule on the expression of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 480-487.
- [47] 许放, 师咏梅, 柳占彪, 等. 痹祺胶囊对实验性关节炎大鼠 NO、HYP 的影响 [J]. 天津中医药, 2011, 28(3): 237-239.
- [48] 邢国胜, 金鸿宾, 王志彬, 等. 痹祺胶囊对兔骨性关节炎关节软骨破坏的干预作用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(5): 547-551.
- [49] 柳占彪, 师咏梅, 许放, 等. 痹祺胶囊对大鼠膝关节软骨组织影响的病理形态观察 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 318-321.
- [50] 谭洪发. 痹祺胶囊对 CIA 大鼠 TNF- α 、OPG、RANKL 表达的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [51] Wang K, Zhang D, Liu Y, *et al.* Traditional Chinese medicine formula Bi-Qi capsule alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation, synovial hyperplasia, and cartilage destruction in rats [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 43.
- [52] 郑双融, 李宝丽. 痹祺胶囊对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清 IL-18、TNF- α 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3330-3333.
- [53] 徐艳明. 痹祺胶囊对 CIA 大鼠 IL-6 及 JAK-STAT 信号通路的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [54] 张冬梅, 李宝丽. 痹祺胶囊对胶原诱导性关节炎大鼠骨桥蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1359-1362.
- [55] 张冬梅, 李宝丽. 痹祺胶囊治疗胶原诱导型关节炎大鼠的作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1059-1062.
- [56] 刘玉璇, 赵宇, 刘静, 等. 痹祺胶囊对慢性神经病理性疼痛模型大鼠的镇痛作用 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1737-1739.
- [57] 刘维, 吴沅峰, 刘晓亚, 等. 痹祺胶囊对骨关节炎的抗氧化作用 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 67-69.
- [58] 张馨方, 王强松, 崔元璐. 痹祺胶囊提取物对 RAW264.7 细胞模型的抗炎作用 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 26-30.
- [59] 刘维, 吴沅峰, 刘晓亚, 等. 痹祺胶囊含药血清对体外培养软骨细胞的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1283-1286.
- [60] 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.
- [61] 张韶瑜. 痹祺胶囊组方配伍对细胞色素 P450 同工酶活性的影响 [D]. 天津: 天津大学, 2009.
- [62] 吴小娟, 马凤森, 郑高利, 等. 马钱子吡啶类生物碱毒性研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 231-235.
- [63] 蔡宝昌, 吴皓, 杨秀伟, 等. 马钱子中 16 个生物碱类化合物 ^{13}C -NMR 谱的数据分析 [J]. 药学学报, 1994, doi: 10.16438/j.0513-4870.1994.01.009.
- [64] Shi Y S, Liu Y B, Ma S G, *et al.* Four new minor alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(48): 6538-6542.
- [65] Wu W, Qiao C F, Liang Z T, *et al.* Alkaloid profiling in crude and processed *Strychnos nux-vomica* seeds by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(3): 430-436.
- [66] Yang G M, Tu X, Liu L J, *et al.* Two new bisindole alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 932-936.
- [67] Saraswati S, Agrawal S S. Brucine, an indole alkaloid from *Strychnos nux-vomica* attenuates VEGF-induced angiogenesis via inhibiting VEGFR2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 83-93.
- [68] Zhao N, Li L, Liu J H, *et al.* New alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(16): 3288-3294.
- [69] 张加余, 张倩, 张凡, 等. HPLC-ESI-MS-MS 鉴定马钱子中 4 类生物碱成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 147-151.
- [70] 王超楠, 高军, 王隶书, 等. 中药党参药效活性成分的质量控制研究进展 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 127-132.
- [71] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 12-294.
- [72] Deng X L, Fu Y J, Luo S, *et al.* Polysaccharide from *Radix Codonopsis* has beneficial effects on the maintenance of T-cell balance in mice [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 112: 108682.
- [73] Zou Y F, Zhang Y Y, Fu Y P, *et al.* A polysaccharide isolated from *Codonopsis pilosula* with immunomodulation effects both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2019, doi: 10.3390/molecules24203632.
- [74] Jing Y P, Li A P, Liu Z R, *et al.* Absorption of *Codonopsis pilosula* saponins by coexisting polysaccharides alleviates

- gut microbial dysbiosis with dextran sulfate sodium-induced colitis in model mice [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1781036.
- [75] Bai R, Li W, Li Y, et al. Cytotoxicity of two water-soluble polysaccharides from *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and its mechanism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 1544-1550.
- [76] 叶英, 李珊, 张景宜, 等. 不同产地党参多糖含量及抗氧化活性比较 [J]. 安徽农业科学, 2019, 47(21): 184-188.
- [77] 关琳静, 连云岚, 李建宽, 等. 潞党参 HPLC 特征图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2854-2861.
- [78] 陈娟, 陈瑞明, 孟雪, 等. 高效液相色谱法同时测定党参中 3 种指标性成分含量 [J]. 中国药业, 2021, 30(5): 69-72.
- [79] 王丽敏, 周燕红, 杨莹, 等. 白术多指标成分含量测定方法优化 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(7): 657-667.
- [80] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(6): 101-106.
- [81] 李木子, 王京辉, 郭洪祝, 等. HPLC 法测定白术饮片中多种化学成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(9): 1585-1592.
- [82] 王涵, 杨娜, 谭静, 等. 白术化学成分、药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 甘肃医药, 2018, 37(1): 23-26.
- [83] 李滢, 杨秀伟. 生白术化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 382-386.
- [84] 崔鹤蓉, 王睿林, 郭文博, 等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [85] Rios J L. Chemical constituents and pharmacological properties of *Poria cocos* [J]. *Planta Med*, 2011, 77(7): 681-691.
- [86] 徐硕, 姜文清, 邝咏梅, 等. 茯苓的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3): 327-330.
- [87] 陈莉. 茯苓多糖提取工艺的优化及开发利用研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2007.
- [88] Chihara G, Hamuro J, Maeda Y, et al. Antitumor polysaccharide derived chemically from natural glucan (pachyman) [J]. *Nature*, 1970, 225(5236): 943-944.
- [89] Kanayama H, Adachi N, Togami M. A new antitumor polysaccharide from the mycelia of *Poria cocos* wolf [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 1983, 31(3): 1115-1118.
- [90] Li Y G, Song L, Liu M, et al. Advancement in analysis of *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1941-1953.
- [91] 赵全如, 谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 广东化工, 2021, 48(1): 57-59.
- [92] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [93] Ming Q L, Dong X, Wu S J, et al. UHPLC-HRMSⁿ analysis reveals the dynamic metabonomic responses of *Salvia miltiorrhiza* hairy roots to polysaccharide fraction from *Trichoderma atroviride* [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): E541.
- [94] 李颖, 赵增成, 林树乾, 等. 丹参主要化学成分及提取分离方法研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(1): 106-111.
- [95] 宋加伟. 三七有效成分的药理学研究进展 [J]. 糖尿病天地, 2020, 17(5): 187.
- [96] 李晋玉, 康晟乾, 孙旗, 等. 三七总皂苷在促进骨折愈合的信号通路基础实验研究概况 [J]. 环球中医药, 2021, 14(3): 539-544.
- [97] 王磊, 高琳, 侯慧文. 三七皂苷的生物活性及其在畜牧生产中的应用 [J]. 动物营养学报, 2020, 32(12): 5540-5546.
- [98] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 化学工程师, 2020, 34(1): 62-64.
- [99] 顾俊菲, 封亮, 袁嘉瑞, 等. 赤芍总苷、川芎总酚酸组分组成结构对缺氧损伤人脐静脉内皮细胞的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 920-926.
- [100] 周惠芬, 何昱, 张宇燕, 等. 川芎和黄芪有效部位组合给药后川芎嗪在脑缺血再灌注大鼠体内的 PK-PD 结合研究 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3463-3468.
- [101] 王振, 刘新泳, 王静, 等. 川芎嗪阿魏酸类化合物药理作用的研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2011, 30(11): 665-667.
- [102] 付国辉, 陈随清, 刘嘉, 等. 牛膝化学成分及等级分类研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(2): 29-32.
- [103] 董琴琴. 牛膝化学成分的研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [104] 王晓娟, 朱玲珍. 牛膝皂甙的化学成分研究 [J]. 第四军医大学学报, 1996(6): 427-430.
- [105] 魏焕莉, 李艳静, 陈君, 等. 牛膝中的三萜皂苷类成分 [J]. 中国天然药物, 2012, 10(2): 98-101.
- [106] 孟大利. 中药牛膝化学成分及其生物活性的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [107] 沈舒, 王琼, 李友宾. 牛膝的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 1-6.
- [108] 王丹彤, 王丹辉. 中药地龙的化学成分及药理作用研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(68): 254-255.
- [109] 郭征兵. 中药地龙的药理作用及活性成分分析 [J]. 当代医学, 2017, 23(19): 199-200.
- [110] 谢彦, 徐淑永, 曾和平. 甘草属植物中三萜类化合物研究概述 [J]. 广州化工, 2004, 32(1): 1-5.

- [111] 董庄庄, 朱泽华, 黄辉球, 等. 甘草总黄酮研究进展 [J]. 池州学院学报, 2020, 34(6): 58-63.
- [112] 郑云枫, 孙捷, 段伟萍, 等. 光果甘草三萜皂苷类化学成分研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(1): 289-295.
- [113] 张燕丽, 孟凡佳, 田园, 等. 炙甘草的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 化学工程师, 2019, 33(8): 60-63.
- [114] 彭任, 陆兔林, 胡立宏, 等. 中药饮片质量标志物 (Q-marker) 研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.
- [115] 魏世超, 徐丽君, 张秀桥, 等. 马钱子总生物碱对实验性关节炎的影响 [J]. 医药导报, 2002, 21(6): 335-336.
- [116] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [117] 高越. 黄芪、丹参中多个有效成分的制备和质量控制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- [118] 田卉. 茯苓多糖通过 TLR4/TRAF6/NF- κ B 信号传导通路发挥免疫调节作用机制的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [119] 王长斌, 龙云, 罗阳, 等. 牛膝多糖的生物学功能 [J]. 湖南畜牧兽医, 2020(5): 52-54.
- [120] 许妍妍. 基于配伍理论的痹祺胶囊药代动力学研究 [D]. 天津: 天津大学, 2010.
- [121] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 1661-1662.

[责任编辑 潘明佳]