

玉泉丸化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析

雷 艳¹, 郭秀欢¹, 李 尹¹, 刘传鑫^{1,2*}, 袁瑞娟^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心 河南省遗传罕见病医学重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心洛阳分中心, 河南 洛阳 471000

摘 要: 玉泉丸是治疗糖尿病的经典名方, 具有滋肾养阴、益气生津和止渴除烦等功效, 现代临床常用来治疗气阴两虚证糖尿病及其并发症等, 但对其药效物质基础和药理研究较少。对玉泉丸的化学成分和药理作用的研究情况进行综述, 并在此基础上, 结合本课题组前期工作基础, 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的“五原则”对玉泉丸的 Q-Marker 进行预测分析, 提出葛根素、大豆苷元、地黄苷 D、五味子醇甲、五味子乙素、麦冬皂苷 D、甘草素、甘草酸和甘草苷可作为玉泉丸的 Q-Marker, 后续可选择这些成分为指标对玉泉丸进行全程质量控制和评价, 并建立质量溯源体系。

关键词: 玉泉丸; 化学成分; 药理作用; 质量标志物; 糖尿病; 葛根素; 大豆苷元; 地黄苷 D; 五味子醇甲; 五味子乙素; 麦冬皂苷 D; 甘草素; 甘草酸; 甘草苷

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)09-2929-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.036

Review of chemical constituents and pharmacological action of Yuquan Pill and predictive analysis of its quality markers

LEI Yan¹, GUO Xiu-huan¹, LI Yin¹, LIU Chuan-xin^{1,2}, YUAN Rui-juan¹

1. School of Chinese Materia, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Luoyang Branch of National Metabolic Disease Clinical Medical Research Center, Henan Key Laboratory of Genetic Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Yuquan Pill (玉泉丸) is a classic prescription for the treatment of diabetes, which has the effects of nourishing kidney and nourishing *yin*, tonifying *qi* and fluid, relieving thirst and relieving annoyance, etc.. It is often used to treat diabetes and its complications of deficiency of both *qi* and *yin* in modern clinic, but there are few studies on the material basis and pharmacology of its efficacy. In this paper, the chemical composition and pharmacological action of Yuquan Pill are reviewed. On this basis, the Q-Marker of Yuquan Pill are also predicted and analyzed based on the "five principles" of traditional Chinese medicine quality marker (Q-Marker). It is suggested that puerarin, daidzein, rehmannioside D, schisandrin, schisandrin B, ophiopogonin D, liquiritigenin, glycyrrhizic acid and liquiritin can be used as Q-Marker of Yuquan Pill. In the follow-up, these components can be selected as indicators for the whole process quality control and evaluation of Yuquan Pills, and at the same time, we can establish the quality traceability system.

Key words: Yuquan Pill; chemical constituents; pharmacological activities; quality marker (Q-Marker); diabetes; puerarin; daidzein; rehmannioside D; schisandrin; schisandrin B; ophiopogonin D; liquiritigenin; glycyrrhizic acid; liquiritin

糖尿病在中医上属消渴病范畴, 基本病机为阴虚燥热, 临床治疗糖尿病时常将滋阴清热贯穿于糖尿病治疗始末。玉泉丸, 出自清代叶天士的经典名

方, 由《种富堂公选良方》卷二消渴中的玉泉散改良而成^[1], 是《中医糖尿病防治指南》中推荐用于糖尿病气阴两虚证的治疗方剂^[2]。玉泉丸是由葛根、

收稿日期: 2021-04-15

作者简介: 雷 艳 (1996—), 女, 博士研究生, 研究方向为糖尿病物质基础研究。E-mail: 1347231417@qq.com

*通信作者: 刘传鑫, 男, 博士, 主要从事分析毒理学与临床分子诊断性研究。E-mail: 15222003775@163.com

袁瑞娟, 女, 硕士生导师, 副教授, 主要从事药物分析与中药质量标准研究。E-mail: rjyuan@126.com

地黄、天花粉、麦冬、五味子和甘草 6 味中药组成的现代制剂浓缩丸,方中葛根清热散结、生津止渴;地黄滋阴补肾;天花粉和麦冬清除燥热、清养脾胃;五味子敛肺益气;甘草调和诸药。诸药合用,共同发挥养阴生津、止渴除烦功效^[3-4]。目前关于玉泉丸的研究多集中于该方治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察上,其整方的化学成分和药效物质基础研究较少。因此本文就近年来玉泉丸复方的化学成分和药理作用进行整理与分析,并基于质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的传递与溯源、有效、特有、可测和处方配伍的“五原则”理论^[5],结合课题组前期工作基础,对玉泉丸的 Q-Marker 进行预测分析,为完善玉泉丸的质量评价标准,建立全面的质量控制体系提供参考依据。

1 主要化学成分

玉泉丸复方中化学成分复杂,常以一个整体通过其多成分、多靶点和多途径等特点来发挥疗效。目前对玉泉丸单味药中化学成分的研究较多,但对其复方整体化学成分研究较为薄弱,且研究方法多集中于薄层鉴别和 HPLC 法等,系统性研究较少。李少光等^[6]采用 HPLC 法确定了玉泉丸中含有葛根素、甘草苷、异甘草苷、大豆苷元和甘草酸 5 个成分;祁航等^[7]通过建立 HPLC 指纹图谱,指认了玉泉丸中 6 种主要成分,包括葛根素、大豆苷元、毛蕊花糖苷、五味子醇甲、甘草酸和甘草苷;另外祁航^[8]还采用 UPLC-Q-TOF-MS 定性分析方法,在正、负离子模式下通过玉泉丸专属数据库和质谱数据匹配,鉴定出 82 种化合物,其中包括黄酮类化合物 39 种、苯丙素类化合物 21 种、皂苷类 10 种、核苷类 3 种、有机酸类 3 种、萜类 4 种、氨基酸类 1 种、醛类 1 种;另外本课题组^[9]前期也采用 UPLC-Q-TOF-MS^E 技术结合 UNIFI 软件对玉泉丸 75%醇提物中的主要化学成分进行定性分析,从中鉴定出 142 个成分,其中 18 个成分来源于葛根,17 个成分来源于地黄,7 个成分来源于天花粉,24 个成分来源于麦冬,28 个成分来源于五味子,48 个成分来源于甘草,包括葛根素、大豆苷元、4'-甲氧基葛根素、梓醇、毛蕊花糖苷、熊果酸、甲基麦冬黄酮 A、五味子素、甘草酸和甘草素等重要成分。

2 药理作用

2.1 对血糖、血脂和胰岛素抵抗的影响

糖尿病在中医学中属于“消渴病”范畴,其病机主要在于阴津亏损,燥热偏盛,阴虚为本,燥热

为标,两者互为因果,阴愈虚则燥热愈盛,燥热愈盛则阴愈虚。燥热气虚导致人体的调节控制能力下降,阴虚导致人体的平稳状态下降,对于糖尿病患者导致的是血糖稳定性下降,波动幅度增加。现代药理学研究结果表明玉泉丸的速崩片剂型给药糖尿病小鼠 8 周后,血糖下降明显并且可以稳定血糖水平^[10]。但通过文献调研发现玉泉丸浓缩丸治疗糖尿病时常与其他西药联合使用,玉泉丸浓缩丸能否在短时间内以及单独给药从而达到血糖水平明显降低仍没有明确结论,因此玉泉丸单独给药对于改善高血糖的作用机制及基础研究仍需进一步探索。

高血糖常常伴随高血脂症状,高血脂水平会导致外周器官对胰岛素的敏感性进一步下降,加重胰岛素抵抗。并且脂质代谢紊乱既与糖尿病大血管病变有关,还与糖尿病微血管病变密切相关。其中低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是 2 型糖尿病脂代谢异常的主要特点。LDL 显著升高,自动氧化糖基化过程增强,氧化 LDL 能被巨噬细胞识别并吞噬,使细胞内胆固醇聚集,形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化;此外,糖化 LDL 可直接与血管基质蛋白结合,使基底膜增厚,血管壁弹性降低,氧化 LDL 和糖化 LDL 均可直接损伤血管内皮细胞,增加凝血酶原活性,刺激血小板聚集,导致糖尿病血管并发症发生^[11-12]。并且胰岛素抵抗也可导致 LDL 和三酰甘油水平升高,大动脉就很容易产生动脉粥样硬化;还可与多种血浆和组织蛋白发生非酶糖化,如糖化血红蛋白、糖化脂蛋白等,自由基产生增多,糖化终末产物的积聚从而导致微血管病变。病变因素及的部位不同也会出现不同的并发症,当累及肾脏时即可导致糖尿病肾病;当累及到心脏时即可出现糖尿病心脏病;当累及到神经营养血管时即可导致糖尿病神经病变等^[13]。

因此有效控制血脂、促进胰岛素分泌是缓解糖尿病进一步发展和胰岛素抵抗的重要措施之一。傅大莉等^[13]研究采用高脂饲料联合链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 建立的 2 型糖尿病模型,大鼠血清三酰甘油、总胆固醇水平显著升高,LDL 也显著升高,玉泉丸则可显著降低 2 型糖尿病大鼠血清胆固醇和 LDL 水平。王大庆^[14]也通过建立 2 型糖尿病大鼠模型,玉泉丸连续给药,发现不同浓度的玉泉丸均能不同程度地降低糖尿病大鼠三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇含量,并能升高血清胰岛素和高密度脂蛋白胆固醇含量,改善葡萄糖耐量。这些研究

结果均提示了玉泉丸具有独特优势,一方面可通过改善胰岛素敏感性而发挥其防治糖尿病慢性并发症的作用,另一方面也可通过调节脂代谢改善糖尿病大血管病变以及微血管病变等并发症。

2.2 降低促炎因子细胞水平

糖尿病有不同的亚型,其中以 2 型糖尿病最为常见,约占 90%。在 2 型糖尿病患者中,心血管并发症尤其值得关注,因为心血管并发症是 2 型糖尿病患者发病率和死亡率增加的主要原因,而代谢失调和慢性炎症被认为是导致 2 型糖尿病患者心血管发病率和死亡率增加的原因。有研究表明白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 是 β 细胞损伤和胰岛素抵抗的关键促炎介质^[12], Westwell-Roper 等^[15]在高脂饲料喂养的胰岛淀粉样转基因小鼠中,发现减少胰岛巨噬细胞可以降低 IL-1 β 的表达,提高 β 细胞分泌胰岛素,并改善葡萄糖耐量。此外,研究结果还表明, TNF- α 通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 底物 160 的磷酸化受损抑制外周胰岛素刺激的葡萄糖摄取,从而抑制全身胰岛素介导的葡萄糖摄取和信号转导。邓银泉等^[3,16]的临床研究还发现玉泉丸能降低糖尿病患者血浆中已升高的 C 反应蛋白、TNF- α 和 IL-6 等促炎细胞因子水平,提高机体的抗炎潜能,改善 2 型糖尿病症状和炎症状态。此外,由于炎症反应在糖尿病肾病发生过程中起到了重要的促进作用,彭聪等^[17]研究表明糖尿病肾病患者服用玉泉丸可以明显降低尿微量白蛋白、24 h 尿总蛋白、糖化血红蛋白、TNF- α 和 IL-1 水平,减少尿蛋白,从而起到保护肾脏功能、改善糖尿病肾病的作用。

2.3 保护内皮细胞

血管内皮损伤是糖尿病肾病发病的主要机制之一,一氧化氮和内皮素是由血管内皮细胞合成的一对具有拮抗效应的血管活性物质,对保持血管稳态起关键作用。彭聪等^[18]研究发现玉泉丸能够明显降低糖尿病患者内皮素水平并升高一氧化氮水平,发挥保护内皮细胞功能的作用,从而保护肾脏功能,改善糖尿病肾病。

2.4 其他

此外,玉泉丸对清除机体自由基和减少化学药对肝脏毒性等方面也发挥了一定作用。在糖尿病,尤其是其并发症防治中,重视体内自由基的清除和阻止自由基引起的损伤具有十分重要的意义,吴凤

琪等^[19]以清除二苯代苦味酰肼自由基 (DPPH) 活性及 OH 自由基引起的 DNA 损伤为指标,用不同极性的提取剂热回流提取复方玉泉丸有效成分,并用 CuSO₄-PhenVitC-H₂O₂-DNA 化学发光体系测定 DNA 损伤保护作用,结果表明 70%乙醇提取物能有效降低 DNA 损伤程度,并使 DNA 氧化损伤延迟,其机制与清除 DPPH 及 OH 自由基活性有关。另外,二甲双胍片联合玉泉丸能够减少药物对肝脏的不良反应^[20],且玉泉丸对大鼠肝细胞色素 P450 酶活性有一定的诱导作用,因此主要通过肝 CYP450 酶代谢的药物合用玉泉丸时,可能会使药物在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响^[21]。

3 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 是刘昌孝院士^[5]提出的新概念,是指存在于中药材和中药产品中固有的或加工制备过程中形成的,与中药的功能属性密切相关的化学物质,可作为反映中药安全性和有效性的标示性物质,进而对复方制剂进行质量控制。可从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性五方面来论述中药质量标志物研究和发现的路径。基于该“五原则”,通过对相关文献系统整理与分析,从而预测分析玉泉丸复方的中药质量标志物。玉泉丸 Q-Marker 的发现研究路径见图 1。

3.1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

本课题组前期采用液质联用法结合数据库和文献报道初步表征了玉泉丸中 142 个体外化学成分^[9]。其中鉴定了来源于葛根中的 18 个成分,包括异黄酮类、生物碱类和简单苯丙素类化合物等;地黄中 17 个成分,包括苯丙素类、苷类和环烯醚萜类化合物等;天花粉中 7 个成分,包括有机酸类和五环三萜类化合物等;麦冬中 24 个成分,包括黄酮类、三萜类和苷类化合物等;五味子中 28 个成分,包括木脂素类、倍半萜内酯类和黄酮类化合物等;甘草中 48 个成分,包括黄酮类、生物碱、苯丙素类、三萜类和皂苷类化合物。

接着,以玉泉丸中的“葛根”“地黄”“天花粉”“麦冬”“五味子”和“甘草”为关键词,在 TCMSP (<https://tcmssp.com/tcmssp.php>) 数据库中,根据药动学筛选条件:药物口服生物利用度 $\geq 30\%$,类药性 ≥ 0.18 进行检索,共筛选出 121 个活性成分。其中葛根中 4 个成分(包括芒柄花素、 β -谷甾醇、3'-甲氧基大豆苷元和大豆苷元),地黄中 2 个成分(包括谷甾醇和豆甾醇),天花粉中 2 个成分(包括菠菜

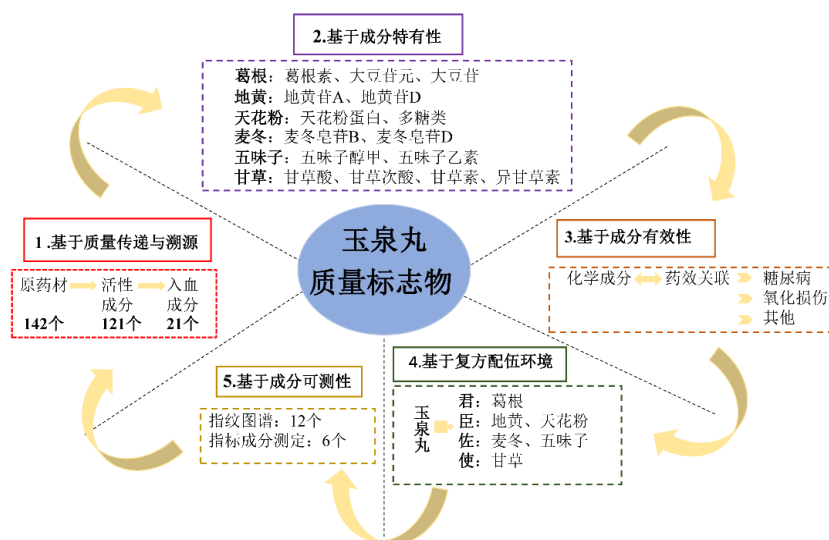


图 1 基于“五原则”的玉泉丸 Q-Marker 发现的研究路径

Fig. 1 Research approach of Q-Marker of Yuquan Pill based on “Five Principles”

甾醇和仙人掌甾醇), 五味子中 21 个成分 (包括五味子酯甲、五味子素 C、戈米辛 A 等), 甘草中 92 个成分 (包括甘草醇、甘草酸和刺芒柄花素等)。

由于中药是一个复杂的化学系统, 其发挥药效的前提应该是活性成分能够吸收进入血液, 进而输送到作用靶点。因此, 中药真正发挥药效的活性成分与其所有的固有成分不同, 只有从血中发现直接作用的活性物质才能真正阐明表达中药临床疗效的药效物质基础^[22]。本文通过“中国知网”“万方”等数据库调研发现, 关于玉泉丸复方作为一个整体的入血成分研究未见报道, 此部分研究内容本课题组也正在进行。因此先调研了玉泉丸中各单味药在其他复方中可能的入血成分。金慧等^[23-24]研究发现葛根芩连汤复方大鼠给药后归属于葛根的入血成分有葛根素、3'-甲氧基葛根素、8-C-芹糖基(1→6)葡萄糖-大豆苷元、大豆苷元、黄芩苷、汉黄芩苷和芹糖基-7-O-β-D-葡萄糖酐酸等; 王慧森等^[25]、张雅阁等^[26]以血清药物化学方法的追踪确定了地黄中的入血原型成分, 包括梓醇、地黄苷 D 和益母草苷; 沈丹萍等^[27-28]通过 ig 大鼠分析了扶正化瘀方中五味子进入血液中可能发挥作用的成分包括五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲和五味子乙素; 邹俊驹等^[29]也通过建立高效液相色谱法测定了月华丸中麦冬的入血成分: 麦冬皂苷 D; 此外, 于华等^[30]采用 UPLC-Q-TOF-MS 法分析了连花清瘟胶囊经 SD 大鼠 ig 给药后吸收入血成分, 结果表明归属于甘草的入血成分包括芹糖甘草苷、芹糖异甘草苷、

异甘草苷、甘草素、甘草酸和甘草苷。

3.2 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

3.2.1 葛根成分的特有性分析 葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根, 主要成分是黄酮类、香豆素类、皂苷类和多糖类, 其中以葛根素、大豆苷元和大豆苷为代表的异黄酮类化合物是葛根中的主要活性成分, 含量高且药理作用广泛^[31-32], 且有研究表明葛根黄酮类中葛根素、大豆苷元、大豆苷在煎煮过程中含量稳定, 故常用此 3 种化合物来评价葛根质量。

3.2.2 地黄成分的特有性分析 地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根。地黄中化学成分以环烯醚萜苷类及苯乙醇苷类、糖类和氨基酸等为主, 其中环烯醚萜类是其物质基础的重要组成部分, 也是其主要活性成分^[33]。目前已分离鉴定出梓醇、益母草苷、桃叶珊瑚苷、地黄苷 A、D、E 等 30 多种环烯醚萜苷类化合物, 其中含量最高的为梓醇, 且具有多种生物学效应, 但其化学稳定性差, 在炮制过程中受热易水解^[34]。苯乙醇苷类成分包括毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等, 炮制过程中发生酯键断裂, 致使含量降低^[35]。但有研究结果显示环烯醚萜苷类化合物: 地黄苷 A 和地黄苷 D 在地黄的炮制加工过程中含量较为稳定, 且含量均较高, 特征明显^[36]。综合以上结果, 可以选择地黄苷 A 和地黄苷 D 来评价地黄的质量。

3.2.3 天花粉成分的特有性分析 天花粉为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 或双边栝楼

T. rosthornii Harms. 的干燥根。文献调研结果表明, 天花粉中主要含有蛋白质、多糖、皂苷、氨基酸等成分, 其中天花粉蛋白、多糖和皂苷类化合物是其发挥多种药理作用的物质基础, 但针对单体成分的现代药理研究较少, 故特征性成分有待进一步研究^[37]。

3.2.4 麦冬成分的特有性分析 麦冬为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根, 麦冬中所含主要化学成分有甾体皂苷、生物碱、多糖、氨基酸、高异黄酮和挥发油等。其中高异黄酮类和甾体皂苷类化合物是其主要活性物质, 是发挥药理作用的物质基础。文献调研结果表明, 麦冬中麦冬皂苷 B、D 含量较高且具有多种药理作用, 较具特征性^[38-39]。故可选择麦冬皂苷 B 和麦冬皂苷 D 来评价麦冬的质量。

3.2.5 五味子成分的特有性分析 五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实, 主要成分有木脂素、挥发油、多糖等, 其中以木脂素为主要有效成分。目前已经分离得到的木脂素有 40 多种, 其中五味子醇甲、五味子乙素含量较高且生理活性广泛, 具有特征性^[40-41]。

3.2.6 甘草成分的特有性分析 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。文献表明, 甘草中主要含有三萜皂苷类、黄酮类、香豆素、生物碱、氨基酸、挥发性成分和多糖等成分。三萜皂苷类和黄酮类为甘草的主要活性成分, 以甘草酸和甘草次酸为代表的三萜皂苷类和以甘草素和异甘草素为代表的甘草黄酮类含量较高且生理活性强, 具有特征性^[42-43]。

综合分析玉泉丸中 6 味中药的特有性成分, 同时结合本课题组前期对其复方成分鉴定结果可知, 玉泉丸中的特有性成分主要包括黄酮类、木脂素类、皂苷类和萜类化合物。

3.3 基于成分与药效关联的 Q-Marker 预测分析

质量控制的根本目的在于对中药有效性的控制, 因此, “有效”是 Q-Marker 的核心要素。通过调研文献发现有关玉泉丸复方成分与药效关联的基础性研究较少, 大多集中于临床病例观察研究, 且未明确阐明与调节血糖、对 DNA 损伤的保护作用等相关的具体化学成分。因此后续也需要开展更多此部分研究内容, 为玉泉丸更好地应用于临床而奠定基础。

3.3.1 调节血糖 吴凤琪等^[44]为了探讨复方玉泉丸中血糖相关性元素的含量和分布特征, 通过采用

电感耦合等离子体质谱法测定元素含量, 从而为其降血糖物质基础研究提供依据。结果玉泉丸中血糖相关性元素含量丰富, Cu/Zn 比例适宜, 锌、铬、镍、钒和镁分布特点明显, 血糖相关性元素可能是玉泉丸降血糖作用的重要成分。

3.3.2 对 DNA 损伤保护作用 吴凤琪等^[19]研究还采用不同极性的提取剂热回流提取复方玉泉丸有效成分, 在 DPPH 和 OH 自由基模型上探讨各提取物清除能力, 并用 CuSO₄-Phen-Vc-H₂O₂-DNA 化学发光体系测定 DNA 损伤保护作用。结果表明 70%乙醇提取物能有效降低 DNA 损伤程度, 并使 DNA 氧化损伤延迟, 其机制与清除 DPPH 及 OH 自由基活性有关。

3.4 基于复方配伍环境的 Q-Marker 的预测分析

杨林相^[4]通过研究玉泉丸加减方对 126 例糖尿病患者治疗情况, 同时分析血糖控制情况, 结果显示, 与常规治疗组相比, 玉泉丸加减方对糖尿病患者的治疗效果更好, 可以有效降低患者血糖水平。原因可能在于糖尿病主要是由于胰岛素抵抗导致胰岛素分泌不足而引起的糖类、脂类和蛋白质等代谢紊乱。而玉泉丸加减方具有滋阴补肾等功效, 可以缓解代谢紊乱等症状。葛根作为君药, 治疗内热炽伤, 并且可以从营养液中吸取养分, 然后运送于肌肉, 保证能有效补阳益气; 地黄滋阴补肾、凉血生津养阴; 天花粉生津止渴, 2 味药共为臣药, 再加上山茱萸补肝肾等, 从而使玉泉丸加减方具有显著的益气生津、养阴润燥、滋补肝肾的功能。此外, 高慧等^[45]为了比较生熟五味子对玉泉丸降血糖作用及化学成分的影响, 采用 STZ 构建高血糖大鼠模型, 于给药第 7、14 天测定大鼠血糖值, 发现 2 种方法配制的玉泉丸降血糖作用无显著性差异; 采用 HPLC 法检测玉泉丸中葛根素、五味子醇甲的质量分数, 结果显示含生五味子玉泉丸中, 两者质量分数分别为 0.0117%、0.032%; 含醋五味子玉泉丸中, 两者质量分数分别为 0.0061%、0.024%。可以看出, 含生五味子玉泉丸中五味子醇甲、葛根素质量分数均远高于醋制五味子玉泉丸, 从而说明生五味子加入玉泉丸复方有利于煎煮过程中有效成分(如五味子醇甲、葛根素等)的溶出。综上可知, 玉泉丸中各味药相互配伍, 共同发挥益气生津、滋阴润燥等功效。

3.5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

《中国药典》2020 年版中葛根、地黄、麦冬、五味子和甘草的规定的含量测定项下成分分别为葛根素; 梓醇、地黄苷 D; 鲁斯可皂苷元; 五味子醇

甲; 甘草苷和甘草酸。天花粉在药典中未见对其含量测定项作出规定。祁航等^[7]建立玉泉丸 HPLC 指纹图谱, 其中保留时间稳定的共有峰有 12 个, 指认了 6 个主要成分, 包括葛根素、大豆苷元、毛蕊花糖苷、五味子醇甲、甘草酸和甘草苷, 并同时测定这 6 个成分的含量。史培颖等^[46]采用 HPLC 同时测定玉泉丸中葛根素和甘草酸 2 种活性成分的含量。李少光等^[6]采用 HPLC 测定了玉泉丸中葛根素、甘草苷、异甘草苷、大豆苷元、甘草酸 5 个活性成分的含量。库尔班江等^[47]采用高效薄层双波长扫描法, 于 270、370 nm 处测定玉泉丸中葛根素、大豆苷元的含量。在

Q-Marker 预测分析中, 基于玉泉丸复方体外化学成分及药效物质基础的文献报道较少, 并且该复方中天花粉药材较为特殊, 主要成分大多为多糖类、蛋白质类和氨基酸类, 对其体外及体内入血成分系统研究较少, 因此仍需开展更多基础研究来进一步阐明其物质基础, 从而为其临床应用提供有力的支撑。综上所述, 基于 Q-Marker 的五原则, 选定葛根素、大豆苷元、地黄苷 D、五味子醇甲、五味子乙素、麦冬皂苷 D、甘草素、甘草酸和甘草苷 9 个化合物作为玉泉丸的药效物质基础, 专属性好、可测性强、便于质量控制, 可以作为玉泉丸的 Q-Marker, 具体信息见表 1 和图 2。

表 1 玉泉丸的 Q-Marker 信息

Table 1 Information of Q-Markers of Yuquan Pills

化学成分	分子式	CAS	相对分子质量	来源
葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	3681-99-0	416.4	葛根
大豆苷元	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	486-66-8	254.2	葛根
地黄苷 D	C ₂₇ H ₄₂ O ₂₀	81720-08-3	686.6	地黄
五味子醇甲	C ₂₄ H ₃₂ O ₇	7432-28-2	432.5	五味子
五味子乙素	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	61281-37-6	400.5	五味子
麦冬皂苷 D	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	945619-74-9	855.0	麦冬
甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	578-86-9	256.3	甘草
甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.9	甘草
甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.4	甘草

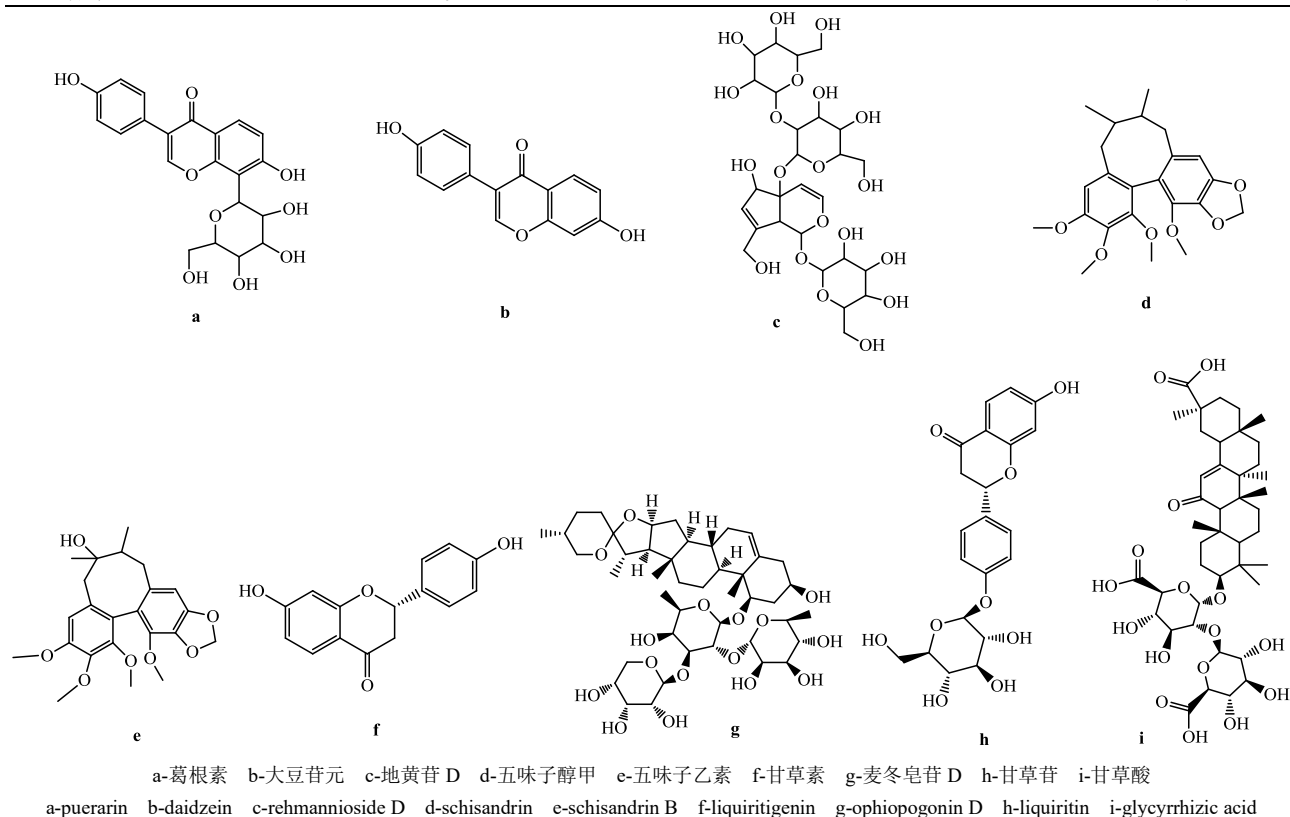


图 2 玉泉丸 Q-Marker 分子结构信息

Fig. 2 Molecular structure information of Q-Markers of Yuquan Pills

4 结语

玉泉丸具有养阴生津、益气和中功效，在临床上主要用于治疗气阴两虚型糖尿病。方剂的临床使用需依据中医辨证论治基本理念，根据不同病症采取不同配伍比例、剂型或加味等方法，来获得针对不同病症的量效关系。本文基于其传递与溯源的属性，以成分有功效的关联性为核心，可测性和成分特有性为条件，再结合复方中药的配伍比例，最终确认中药复方的 Q-Marker，建立质量溯源体系，对玉泉丸进行质量控制，也为其进一步开发及老药新用提供参考。

根据目前现有的玉泉丸相关研究文献，可以看到其早期成分研究主要集中在采用薄层色谱法对复方中活性物质进行定性鉴别，定量鉴别较少。后来又逐渐开始使用 HPLC 法测定玉泉丸中含量较高的活性物质，但指标较为单一，且少见系统化研究其整方成分，质量控制指标单一且不完善，需进一步研究。此外，在文献调研中发现，复方中天花粉的成分研究基础薄弱，指标性成分仍不明确。关于玉泉丸整方化学成分的系统性研究相关文献也较少，药效研究多集中于临床病例观察，再加上中药复方本身化学成分的复杂性，因此要想建立该复方系统的质量标准以及进一步阐明其药效物质基础，就需要从中药的整体性出发，采用多种技术，例如超高效液相色谱法、液质联用法、谱效关联等，建立多层次、多角度和多样性的研究，进一步系统性分析其复方成分以此来进一步证明玉泉丸在临床应用中的安全性和可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王丹, 魏玉辉, 段好刚, 等. 玉泉丸对盐酸二甲双胍大鼠肠吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(4): 292-294.
- [2] 张玉芬. 自拟参地丹杞汤联合玉泉丸对气阴两虚证消渴病的疗效 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(20): 3757-3758.
- [3] 邓银泉, 范小芬, 吴国琳, 等. 玉泉丸对 2 型糖尿病促炎细胞因子干预的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 706-709.
- [4] 杨林相. 玉泉丸加减方对 126 例糖尿病患者的临床疗效及血糖控制作用分析 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(13): 1856-1858.
- [5] 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.
- [6] 李少光, 蔡林雪, 姚宏, 等. HPLC 法同时测定玉泉丸中 5 个成分的含量 [J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(3): 155-158.
- [7] 祁航, 谢涛, 吕东峰, 等. 玉泉丸 HPLC 指纹图谱的建立及 6 个成分定量分析 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5753-5759.
- [8] 祁航. 中药复方玉泉丸的质量控制方法研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [9] 雷艳, 刘传鑫, 袁瑞娟, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS-E 的玉泉丸化学成分表征 [J]. 中药材, 2020, 43(07): 1639-1646.
- [10] 杨薪正, 胡淼, 杨琳媛, 等. 玉泉丸口腔速崩片对糖尿病小鼠保护作用 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 8-9.
- [11] Karstoft K, Pedersen B K. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(2): 146-150.
- [12] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, et al. Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [13] 傅大莉, 张娅莉, 唐大轩, 等. 玉泉丸防治糖尿病慢性并发症的作用机理研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35(1): 7-9.
- [14] 王大庆. 玉泉丸对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(1): 88-90.
- [15] Westwell-Roper C Y, Ehses J A, Verchere C B. Resident macrophages mediate islet amyloid polypeptide-induced islet IL-1 β production and β -cell dysfunction [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1698-1711.
- [16] 邓银泉, 范小芬, 吴国琳, 等. 玉泉丸对糖代谢异常相关炎症细胞因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(24): 3194-3196.
- [17] 彭聪, 高明松, 孔彩霞, 等. 玉泉丸对 2 型糖尿病肾病患者炎症细胞因子的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 122-124.
- [18] 彭聪, 孔彩霞, 高明松, 等. 玉泉丸对 2 型糖尿病肾病患者内皮细胞保护作用的临床观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(11): 973-975.
- [19] 吴凤琪, 陈茂勇, 李磊, 等. 复方玉泉丸保护 DNA 损伤有效部位研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1905-1906.
- [20] 向敏. 中西医结合治疗糖尿病研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(68): 29.
- [21] 水彦芳, 高燕, 魏玉辉, 等. 玉泉丸对大鼠肝细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2009, 35(1): 58-60.
- [22] 闫广利, 孙晖, 张爱华, 等. 中药血清药物化学研究概

- 况及其理论和方法拓展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3406-3412.
- [23] 金慧. 葛根芩连汤血清药化学研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2008.
- [24] 金慧, 王彦, 阎超. 葛根芩连汤入血成分的归属 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2687-2691.
- [25] 王慧森, 刘明, 李更生, 等. 鲜地黄提取物中 3 种原型入血成分的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 66-70.
- [26] 张雅阁, 李更生, 王慧森, 等. 地黄化学成分血清药物化学的初步研究 [J]. 中医研究, 2010, 23(5): 32-34.
- [27] 沈丹萍, 杨莉, 陶艳艳, 等. HPLC-MSⁿ 分析扶正化癥方中五味子的入血成分 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(7): 854-858.
- [28] 沈丹萍. 抗肝纤维化中药扶正化癥方体内效应成分研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [29] 邹俊驹, 王茜, 曾梅艳, 等. 月华丸(胶囊)及其入血成分中地黄苷 A、麦冬皂苷 D 和原百部碱的 HPLC 法测定 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1800-1802.
- [30] 于华, 贾伟娜, 刘金平, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析连花清瘟胶囊的入血成分 [J]. 天津中医药, 2016, 33(12): 756-759.
- [31] 巫朝银, 陈桐楷, 王奇. 葛根素制剂的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2188-2192.
- [32] 朱卫丰, 邹斌, 管咏梅, 等. 葛根质量标志物(Q-marker)探讨分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 775-777.
- [33] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [34] 付国辉, 杜鑫. 地黄化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(15): 39-41.
- [35] 郭阿莉. 不同炮制方法对地黄化学成分及药理作用的影响 [J]. 中国民间疗法, 2019, 27(4): 86-88.
- [36] 李嫻, 邢亚东, 李姗姗, 等. 不同炮制方法对熟地黄中 7 种化学成分含量的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(5): 634-637.
- [37] 许宏亮, 李彦川, 张雅琴, 等. 天花粉主要化学成分研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(5): 120-123.
- [38] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 麦冬的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 130-134.
- [39] 白晶. 麦冬甾体皂苷和高异黄酮类成分的研究进展 [J]. 北京联合大学学报, 2014, 28(2): 9-12.
- [40] 罗运凤, 高洁, 柴艺汇, 等. 五味子药理作用及临床应用研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(5): 93-96.
- [41] 谭晖, 王吉昌, 董丹凤, 等. 五味子酯甲通过抑制 CCAT1 和 PI3K-AKT 信号通路抑制肺癌细胞的迁移和侵袭 [J]. 世界中医药, 2021, 16(13): 1966-1971.
- [42] 张耀峰. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(9): 141-142.
- [43] 邹华彬. 中国产 8 种甘草的理论分类及亲缘关系的理论判别 [J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 509-515.
- [44] 吴凤琪, 李磊, 郭莹莹, 等. 复方玉泉丸降血糖相关性元素分布特征研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2008, 25(6): 14-15.
- [45] 高慧, 张爽, 高雁, 等. 生熟五味子对玉泉丸降糖作用及化学成分影响研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(16): 16-18.
- [46] 史培颖, 林逢林, 陈芳美, 等. 高效液相色谱法同时测定玉泉丸中的葛根素及甘草酸 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1657-1659.
- [47] 库尔班江, 罗新泽. 高效薄层双波长扫描法测定玉泉丸中葛根素和大豆甾元的含量 [J]. 伊犁师范学院学报, 2000, 19(3): 93-96.

[责任编辑 王文倩]