

## 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析

张树蓉<sup>1</sup>, 赵宏苏<sup>1,2</sup>, 佟沫儒<sup>1</sup>, 熊俊伟<sup>1</sup>, 王雪<sup>1</sup>, 巫梦莹<sup>1</sup>, 翟宏焱<sup>3</sup>, 吴德玲<sup>1,2,4</sup>, 张村<sup>5</sup>, 张伟<sup>1,2,4\*</sup>

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
3. 安徽省食品药品检验研究院, 安徽 合肥 230012
4. 国家药品监督管理局 中药质量研究与评价重点实验室, 安徽 合肥 230051
5. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

**摘要:** 牡丹皮首载于《神农本草经》, 具有清热凉血、活血化瘀的功效, 是临床常用的清热凉血药, 其化学成分主要包括苯乙酮类、萜类及其苷类、有机酸类以及其他类成分, 具有抗炎、调节免疫功能、保护心血管等作用。通过分析牡丹皮植物亲缘学、化学成分特异性证据、化学成分可测性等的关系, 对牡丹皮的质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行分析, 并预测丹皮酚、芍药苷、没食子酸、苯甲酰芍药苷、苯甲酰氧化芍药苷、氧化芍药苷、1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖、丹皮酚原苷、丹皮酚新苷、牡丹皮苷 C、苯甲酸等可作为其 Q-Markers, 以为牡丹皮质量评价体系的建立提供参考。

**关键词:** 牡丹皮; 质量标志物; 丹皮酚; 芍药苷; 没食子酸; 苯甲酰芍药苷; 苯甲酰氧化芍药苷; 氧化芍药苷; 1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖; 丹皮酚原苷; 丹皮酚新苷; 牡丹皮苷 C; 苯甲酸

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)16-5215-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.16.031

## Chemical constituents, pharmacological effects of *Moutan Cortex* and predictive analysis on its quality marker (Q-Marker)

ZHANG Shu-rong<sup>1</sup>, ZHAO Hong-su<sup>1,2</sup>, TONG Mo-ru<sup>1</sup>, XIONG Jun-wei<sup>1</sup>, WANG Xue<sup>1</sup>, WU Meng-ying<sup>1</sup>, ZHAI Hong-yan<sup>3</sup>, WU De-ling<sup>1,2,4</sup>, ZHANG Cun<sup>5</sup>, ZHANG Wei<sup>1,2,4</sup>

1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Anhui Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces of New Manufacturing Technology, Hefei 230012, China
3. Anhui Institute for Food and Drug Control, Hefei 230012, China
4. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230051, China
5. Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract:** *Mudanpi (Moutan Cortex)* was first recorded in “*Shen Nong's Materia Medica*”. It has the effects of clearing heat and cooling blood, promoting blood circulation and removing blood stasis. It is a commonly used clinical medicine for clearing heat and cooling blood. Its chemical components mainly include acetophenones, terpenes and their glycosides, organic acids and other components, which have anti-inflammatory, immune function, and cardiovascular protection effects. By analyzing the relationship between plant genetics, chemical composition specificity evidence, chemical composition measurability, etc., the quality markers (Q-Markers) of *Moutan Cortex* were analyzed from various aspects, and the prediction of paeonol, paeoniflorin, gallic acid, benzoylpaeoniflorin, benzoyloxypaeoniflorin, oxypaeoniflorin, 1,2,3,4,6-O-pentagalloylglucose, paeonolide, apiopaeonoside, mudanpioside C, benzoic acid etc. can be used as its Q-Markers, in order to provide a reference for the establishment of quality evaluation system of *Moutan Cortex*.

**Key words:** *Moutan Cortex*; quality marker; paeonol; paeoniflorin; gallic acid; benzoylpaeoniflorin; benzoyloxypaeoniflorin; oxypaeoniflorin; 1,2,3,4,6-O-pentagalloylglucose; paeonolide; apiopaeonoside; mudanpioside C; benzoic acid

收稿日期: 2022-03-24

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究专项(2018YFC1707004); 安徽省药品监督管理局药品监管科技创新项目(AHYJ-KJ-202102)

作者简介: 张树蓉, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: zhangshurong030@163.com

\*通信作者: 张伟, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药加工炮制及药效物质基础研究。E-mail: zhangwei@ahctcm.edu.cn

牡丹皮来源于毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 载于《神农本草经》, 性微寒, 味辛、苦, 归心、肝、肾经<sup>[1]</sup>, 具有清热凉血、活血化瘀的功效, 临床常用于治疗热入营血、温毒发斑、吐血衄血、夜热早凉、无汗骨蒸、经闭痛经、跌扑伤痛、痈肿疮毒。《名医别录》记载牡丹皮“生巴郡及汉中”, 目前牡丹皮药材主要分布于安徽铜陵、亳州及山东菏泽、重庆垫江、四川中江等地, 其中安徽铜陵凤凰山所产的质量最佳, 称为凤丹皮<sup>[2]</sup>。

牡丹皮的质量与生长合成、采收加工、饮片炮制、制剂成型均密切相关, 但现行的质量标准评价方法多以丹皮酚为单一成分指标, 不利于对牡丹皮的质量整体评价, 因此建立全面的质量标准体系尤为重要。中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)由专属的、与临床疗效相关的、可被检测的化学成分组成, 与中药功能属性等相关, 能提高中药质量

一致性、可控性<sup>[3]</sup>。因此, 本文对牡丹皮化学成分、药理作用的研究进展进行综述, 并根据中药 Q-Marker 特有性、有效性、可测性、传递性和中医药理论关联性的五原则对牡丹皮的 Q-Marker 进行预测, 以期对牡丹皮质量评价提供思路。

## 1 化学成分

牡丹皮中含有多种化学成分, 主要有苯乙酮类、萜类及其苷类、有机酸类以及其他类成分, 其中苯乙酮类、萜类及其苷类含量较高, 是牡丹皮的主要活性成分。

### 1.1 苯乙酮类

以丹皮酚为代表的苯乙酮类化合物是牡丹皮中主要的化学物质, 除丹皮酚外, 还包括丹皮酚原苷、丹皮酚新苷、suffruticoside A 等。根据化合物连接糖基的不同, 苯乙酮类化合物可分为 A、B、C 3 类, 母核结构见图 1, 具体信息见表 1。

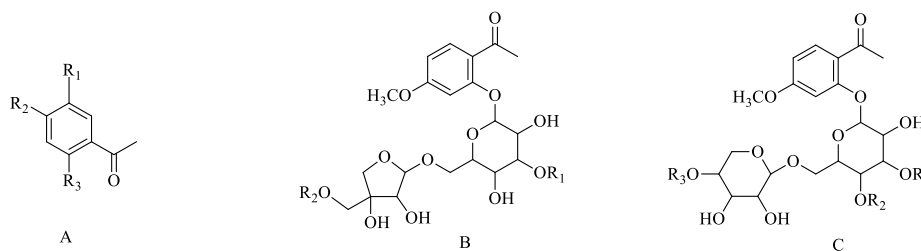


图 1 牡丹皮中苯乙酮类化合物的母核结构

Fig. 1 Core structures of acetophenone compounds from *Moutan Cortex*

表 1 牡丹皮中以苯乙酮为母核的化合物

Table 1 Compounds with acetophenone as parent nucleus from *Moutan Cortex*

编号	化合物名称	取代基	母核	文献
1	丹皮酚	R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =OH	A	4
2	2,5-二羟基-4-甲氧基苯乙酮	R <sub>1</sub> =OH, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =OH	A	4
3	2,5-二羟基-4-甲基苯乙酮	R <sub>1</sub> =OH, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =OH	A	4
4	2-乙酰基-5-甲氧苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷	R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =β-D-glu	A	5
5	mudanoside C	R <sub>1</sub> =O-glu, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =OH	A	5
6	对羟基苯乙酮	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>2</sub> =OH	A	6
7	4-甲氧基-3-羟基苯乙酮	R <sub>1</sub> =OH, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =H	A	7
8	suffruticoside A	R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =galloyl	B	8
9	suffruticoside B	R <sub>1</sub> =galloyl, R <sub>2</sub> =H	B	8
10	丹皮酚新苷	R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =H	B	9
11	丹皮酚原苷	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	C	8
12	suffruticoside C	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =galloyl	C	8
13	suffruticoside D	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>2</sub> =galloyl	C	8
14	suffruticoside E	R <sub>1</sub> =β-D-glu, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	C	8

glu-葡萄糖 galloyl-没食子酰基  
glu-glucose galloyl-galloyl

## 1.2 萜类及其苷类

萜类化合物是牡丹皮中含量较高的一类化合物，其中单萜主要为具有笼状结构的蒎烷型，三萜则有齐墩果烷型、何帕烷型、环阿尔廷烷型和降三萜类等。

**1.2.1 单萜及其苷类** 单萜及其苷类是牡丹皮中含量较高的一类成分，其大多是芍药苷元或其类似物与糖缩合而成，目前从牡丹皮中分离得到的单萜（15~70）有56种，母核结构（D~F）及其他化合物（61~70）见图2，具体信息见表2。

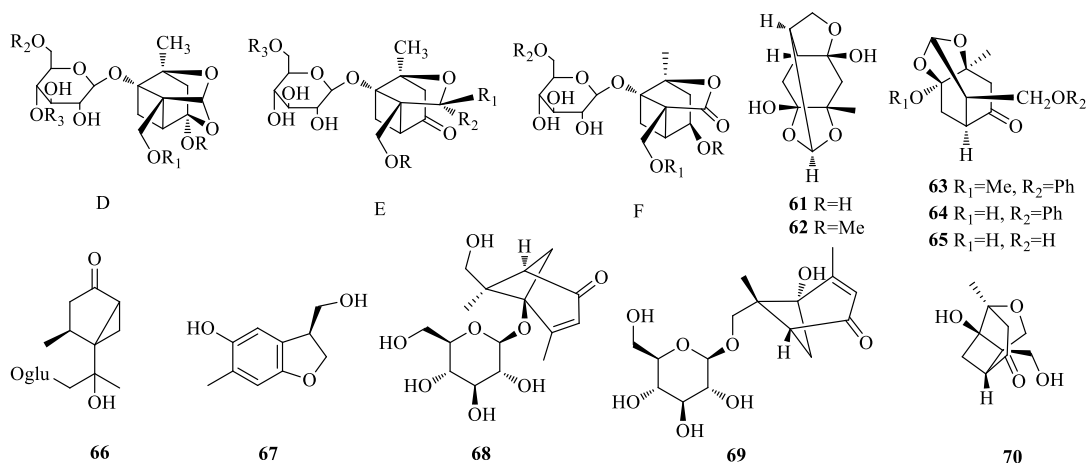


图2 牡丹皮中单萜及其苷类成分的母核结构和化合物61~70的化学结构

Fig. 2 Core structures of monoterpenes and their glycosides and chemical structures of compounds 61—70 from *Moutan Cortex*

表2 牡丹皮中单萜及其苷类成分

Table 2 Monoterpenes and their glycosides from *Moutan Cortex*

编号	化合物名称	取代基	母核	文献
15	芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	10
16	氧化芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	10
17	苯甲酰芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	10
18	苯甲酰氧化芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	10
19	没食子酰芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =glu, R <sub>3</sub> =H	D	6
20	没食子酰氧化芍药苷	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =glu, R <sub>3</sub> =H	D	11
21	mudanpioside A	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =MB, R <sub>3</sub> =H	D	10
22	mudanpioside B	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =MB, R <sub>3</sub> =H	D	10
23	mudanpioside C	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Bz, R <sub>3</sub> =H	D	10
24	mudanpioside D	R=H, R <sub>1</sub> =MB, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	10
25	mudanpioside E	R=H, R <sub>1</sub> =Va, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	10
26	mudanpioside J	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Va, R <sub>3</sub> =H	D	6
27	paeonidanin A	R=Ph, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Ph	E	9
28	4- <i>O</i> -butylpaeoniflorin	R= <i>n</i> -Bu, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Bz, R <sub>3</sub> =H	D	9
29	6'- <i>O</i> -vanillyloxypaeoniflorin	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Va, R <sub>3</sub> =H	D	11
30	oxypaeoniflorin sulfonate	R=SO <sub>2</sub> , R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	12
31	paeoniflorin B	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =glu	D	12
32	9- <i>epi</i> -oxypaeonidanin	R=Bz, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	E	12
33	9- <i>O</i> -butyloxypaeonidanin	R=Bz, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =Bu, R <sub>3</sub> =H	E	12
34	9- <i>O</i> -butylpaeonidanin	R=Ph, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =Bu, R <sub>3</sub> =H	E	12

续表 2

编号	化合物名称	取代基	母核	文献
35	4- <i>O</i> -butyloxypaeoniflorin	R=Bu, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	12
36	4- <i>O</i> -methyloxypaeoniflorin	R=OCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	12
37	4- <i>O</i> -methylgalloyloxypaeoniflorin	R=OCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =glu, R <sub>3</sub> =H	D	12
38	4- <i>O</i> -methylpaeoniflorin	R=OCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	D	12
39	oxypaeonidanin	R=Bz, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =H	E	12
40	paeonidanin	R=Ph, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =H	E	12
41	4- <i>O</i> -methyl-mudanpioside-C	R=OCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Bz, R <sub>3</sub> =H	D	13
42	4- <i>O</i> -methylbenzoyloxypaeoniflorin	R=OCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	13
43	paeonidanin C	R=Bz, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Ph	E	13
44	p-hydroxybenzoyl-paeonidanin	R=Ph, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Bz	E	13
45	paeoniside A	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	14
46	paeoniside B	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =glu, R <sub>3</sub> =H	D	14
47	6'- <i>O</i> -benzoyl-4"-hydroxy-3"-methoxy-paeoniflorin	R=H, R <sub>1</sub> =Va, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	15
48	6'- <i>O</i> -benzoylalbiflorin	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Ph	F	15
49	β-gentiobiosyl-paeoniflorin	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =glu, R <sub>3</sub> =H	D	16
50	suffrupaeoniflorin A	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =glu	D	16
51	suffrupaeoniflorin B	R=H, R <sub>1</sub> =MB, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	16
52	4- <i>O</i> -methylsuffrupaeoniflorin B	R=H, R <sub>1</sub> =MB, R <sub>2</sub> =MB, R <sub>3</sub> =H	D	16
53	suffrupaeonidanin D	R=Ph, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =Ph	E	16
54	suffrupaeonidanin E	R=MB, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Ph	E	16
55	suffrupaeonidanin F	R=Ph, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =MB	E	16
56	4"-hydroxy-4"- <i>O</i> -methyl-benzoylpaeonidanin	R=Bz, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =MB	E	17
57	4"-hydroxy-4"-hydroxy-benzoylpaeonidanin	R=Bz, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Bz	E	17
58	paeonivayin	R=H, R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Ph	F	18
59	mudanpioside H	R=H, R <sub>1</sub> =Bz, R <sub>2</sub> =Bz, R <sub>3</sub> =H	D	19
60	mudanpioside I	R=H, R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =Ph, R <sub>3</sub> =H	D	19
61	mudanpioside G			19
62	mudanpioside F			10
63	isopaeonisuffral			19
64	paeonisuffral			4
65	3- <i>O</i> -methypaeonisuffral			4
66	paeonisuffrone			8
67	5-hydroxy-3S-hydroxymethyl-6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran			9
68	6-methoxypaeoniflorigenone			9
69	paeoniflorigenone			9
70	4-thujone-7-hydroxyl-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside			17

Ph-苯基 Bz-苯甲酰基 MB-2-巯基苯并咪唑 Va-醋酸乙烯酯 *n*-Bu-正丁基

Ph-phenyl Bz-benzoyl MB-2-mercapto benzimidazole Va-vinyl acetate *n*-Bu-*n*-butyl

**1.2.2 三萜类** 牡丹皮中三萜类成分含量较少, 主要包括常春藤皂苷元 (71) [20]、齐墩果酸 (72) [21]、白桦脂酸 (73) [21]、mudanpinoic acid A (74) [21]、30-norhederagenin (75) [10]、熊果酸 (76) [16], 具体化学结构见图 3。

### 1.3 有机酸类

牡丹皮中还包括苯甲酸 (77) [22]、对羟基苯甲酸 (78) [22]、没食子酸 (79) [23]、咖啡酸 (80) [24]、1,3,6-*O*-三没食子酰葡萄糖 (81) [25]、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖 (82) [25]等, 具体化学结构见图 4。

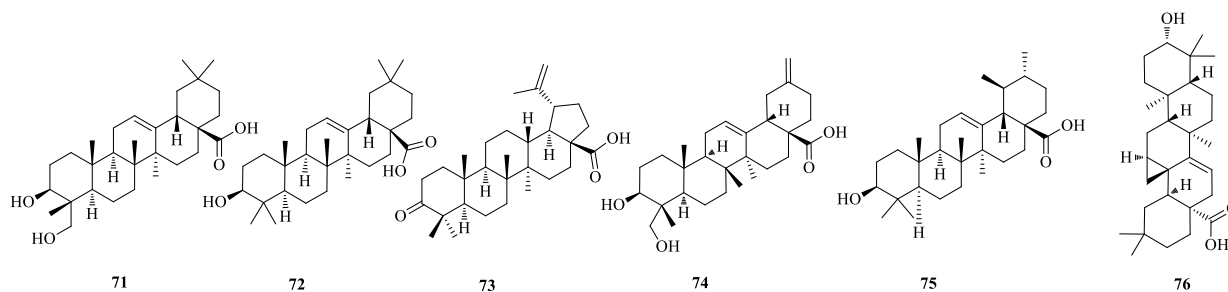


图3 牡丹皮中三萜类成分的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of triterpenoids from *Moutan Cortex*

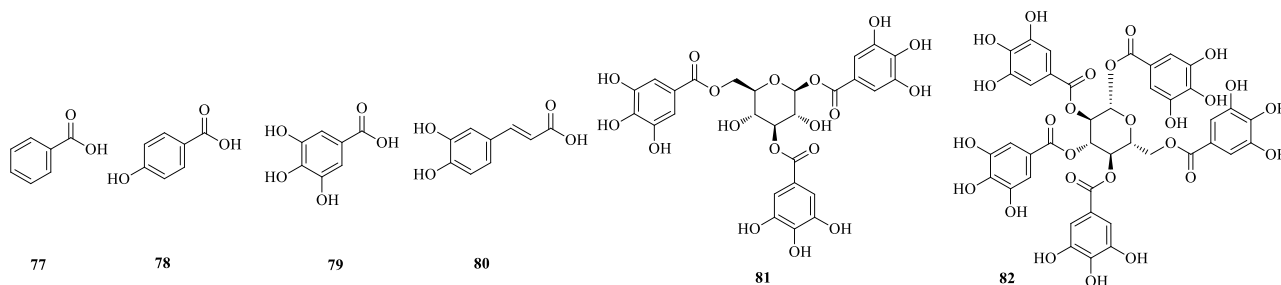


图4 牡丹皮中有机酸类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of organic acids from *Moutan Cortex*

### 1.4 其他类

武子敬等<sup>[26]</sup>采用同时蒸馏萃取法对牡丹皮中挥发油成分进行提取, 并采用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)进行鉴别分析, 共分离鉴定出18个化合物(83~100), 具体化学结构见图5。赵运霞等<sup>[27]</sup>采用GC-MS对不同产地牡丹皮中挥发油成分进行测定, 结果显示不同产地均含有丹皮酚、油酸。此外, 牡丹

皮中还含有(+)-儿茶素(101)、槲皮素(102)、山柰酚(103)<sup>[22]</sup>等黄酮类化合物, 具体化学结构见图6。

### 2 药理作用

牡丹皮的传统功效为清热凉血、活血化瘀, 现代药理研究亦表明牡丹皮具有抗炎、解热、抗血小板聚集、抗血栓形成、改善血液流变性、抗肿瘤等与传统功效相对应的药理作用。

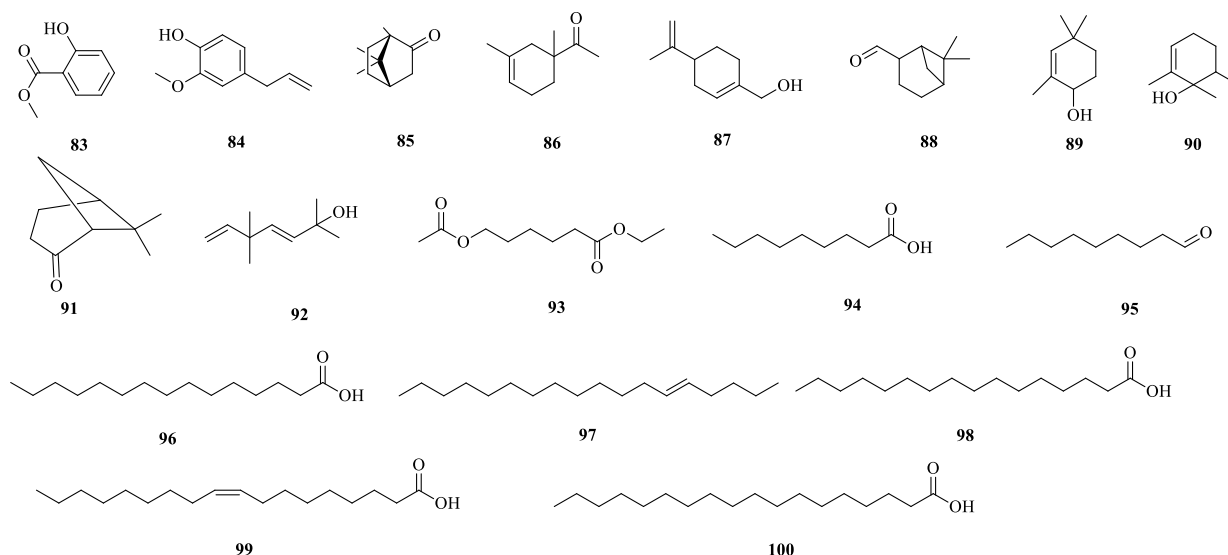


图5 牡丹皮中挥发油成分的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of volatile oils from *Moutan Cortex*

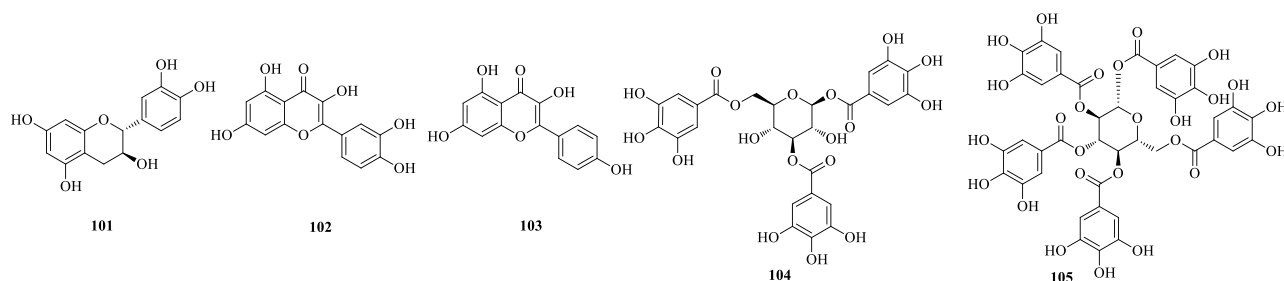


图6 牡丹中部分黄酮类化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of some flavonoids from *Moutan Cortex*

## 2.1 抗炎

研究表明,丹皮酚是牡丹皮中发挥抗炎作用的主要成分。巫冠中等<sup>[28]</sup>研究表明丹皮酚对由角叉菜、蛋清、甲醛、组胺、5-羟色胺和缓激肽致大鼠足肿胀、二甲苯性小鼠耳廓肿胀和内毒素所致腹腔毛细血管通透性升高,均有明显抑制作用。Fu等<sup>[29]</sup>采用牡丹皮对由脂多糖诱导的肺炎损伤SD模型大鼠进行治疗,能使白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等多种细胞因子明显降低,同时使白细胞浸润、肺泡蛋白渗出量也减轻,这表明牡丹皮能抑制炎症反应和凝血反应,可明显防治急性肺损伤。Yun等<sup>[30]</sup>在体外运用反转录聚合酶,发现丹皮酚通过下调42个炎症相关基因的表达发挥抗炎作用。

刘玲等<sup>[31]</sup>研究表明芍药苷可降低脂多糖诱导的急性炎性脑损伤小鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和IL-1 $\beta$ 含量,降低脑组织中髓过氧化物酶、一氧化氮合成酶活性及一氧化氮含量和TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA表达,可使脑组织中核转录因子磷酸化蛋白表达减少。没食子酸对蛋清、右旋糖酐、5-羟色胺诱发性炎症及甲醛所引起的慢性炎症均有显著抗炎作用,且没食子酸治疗指数明显高于水杨酸钠<sup>[32]</sup>。研究表明牡丹皮的其他有效成分也有抗炎活性,如去甲丹皮酚(亦称雷琐苯乙酮)是丹皮酚的结构类似物,其衍生物对二甲苯所致小鼠耳肿胀炎症有抑制作用<sup>[33]</sup>。

## 2.2 解热

蒋舜媛等<sup>[34]</sup>研究发现,牡丹皮10~40 g/kg能使内毒素、酵母和2,4-二硝基酚所致的发热消退。牡丹皮中丹皮酚亦具有解热作用,能降低小鼠正常体温,正常小鼠ip丹皮酚200 mg/kg,30 min后可使体温平均降低2.9  $^{\circ}\text{C}$ ,同时丹皮酚对口服伤寒、副伤寒菌苗引起的小鼠发热也有解热作用<sup>[35]</sup>。

## 2.3 对血液系统的影响

现代药理研究表明,牡丹皮中丹皮酚等通过抑制血小板聚集、抗调理素以及稳定红细胞膜等抑制血栓的形成。

**2.3.1 抗血小板聚集** 林碧璇<sup>[36]</sup>研究表明牡丹皮水提取物能抑制从花生烯酸AA至前列腺素H<sub>2</sub>的环氧化酶反应。家兔iv丹皮酚50 mg/kg,能抑制凝血酶诱导的血小板聚集,当质量浓度为50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时在体外能产生同样的抑制作用,使血小板内环磷酸腺苷含量升高,并能抑制凝血酶诱导的大鼠血小板5-羟色胺的释放,呈量效关系。另外,丹皮酚、苯甲酰芍药苷、苯甲酰氧化芍药苷对内毒素、胶原、二磷酸腺苷诱导的大鼠和人的血小板聚集也有抑制作用。

**2.3.2 抗血栓** 血栓形成与血管内膜损伤、血小板功能及凝血系统被激活有关<sup>[37]</sup>。因此防止血液凝固或抑制血小板聚集则可以预防血栓的形成。许超千等<sup>[38]</sup>采用动静脉旁路血栓模型的方法,发现丹皮酚与芍药苷配伍能显著降低大鼠实验性动脉血栓的湿/干质量,表明丹皮酚与芍药苷配伍对血小板黏附、聚集所形成的血栓具有一定的抑制作用。

**2.3.3 对血细胞的影响** 红细胞的变形性是红细胞生理功能的一个重要生物物理特性指标。它既可以决定血液黏度,又是决定体内红细胞寿命和微循环灌注的重要因素。李薇等<sup>[39]</sup>研究发现丹皮酚可以通过降低全血表观黏度,使红细胞压积降低,同时降低红细胞聚集性和血小板黏附性,使红细胞的变形能力显著增强,从而影响血液流变学指标。郭平等<sup>[40]</sup>研究发现芍药苷能显著升高放射线致血虚证小鼠外周血白细胞数量和骨髓粒细胞-巨噬细胞集落形成单位、爆裂型红细胞集落形成单位、红细胞集落形成单位、混合集落形成单位数量,上调骨髓红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子基因表达,其中骨髓红细胞

生成素和粒细胞集落刺激因子基因的表达,是芍药苷升高放射致血虚证小鼠外周血白细胞数量、促进各种造血祖细胞增殖的机制之一。

综上,牡丹皮具有抗血小板凝集作用,能够抗血栓形成,与牡丹皮的活血化瘀作用密切相关。牡丹皮中所含的丹皮酚、苯甲酰芍药苷和苯甲酰氧化芍药苷能够抑制血小板凝集,而丹皮酚、芍药苷和氧化芍药苷有抗调理素的作用,苯甲酰氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷能够阻断纤维蛋白溶酶原活性及抗纤维蛋白溶解。通过各活性成分的协同作用,牡丹皮能有效地拮抗体内血栓形成,且很少出现出血的不良反[41-42]。

### 3 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中专属的、与临床疗效相关的、可被监测的化学成分, Q-Marker 的核心内容基于特有性、可测性、有效性、传递性和中医药理论关联性的“五要素”,既反映了与有效性、安全性的关联关系,又体现了中药成分的专属性、差异性特征[43-44]。Q-Marker 的提出有利于中药全程质量控制及其溯源,有利于提高中药质量一致性、可控性。因此,为了完善对牡丹皮的质量评价,根据 Q-Marker 的概念结合文献调研,对牡丹皮进行 Q-Marker 的预测分析,为建立牡丹皮更加科学的质量控制方法提供参考。

#### 3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的 Q-Marker 预测分析

牡丹皮原植物为木本植物牡丹,按照植物亲缘

学属于芍药科(Paeoniaceae)芍药属 *Paeonia* L.植物。芍药科系单属科,由毛茛科(Ranunculaceae)芍药属独立而来。芍药属约 35 种,划分为 3 个组,即牡丹组、北美芍药组和芍药组。其中北美芍药组仅 2 种,分布在北美西部;芍药组是该属最大的组,为草本类型,包括 25 种,主要分布在亚欧大陆;牡丹组为木本类型,包括 8 个种,6 个亚种,分布在我国西南和西北一带[45-46],药用牡丹主要分布在安徽、四川、甘肃、湖南、湖北、陕西、山东、贵州等地。牡丹皮中含有多种化学成分,包括苯乙酮类、萜类及其苷类、黄酮类、有机酸类等,其中苯乙酮类和萜类及其苷类含量较高,苯乙酮类包括丹皮酚、丹皮酚原苷、丹皮酚新苷、suffruticosides A~E 等,萜类及其苷类主要包括芍药苷、氧化芍药苷、牡丹皮苷 C、苯甲酰氧化芍药苷等[14]。

苯乙酮类和单萜苷类是牡丹皮中主要的活性成分,王志强[47]研究发现丹皮酚在除牡丹以外的芍药属植物中含量较少,而且苯甲酰氧化芍药苷在芍药属中系牡丹皮的特有成分。研究表明丹皮酚可能的生物合成途径为莽草酸途径,由莽草酸途径生成的苯丙氨酸,经由桂皮酸途径失去侧链碳合成丹皮酚。丹皮酚的生物合成途径见图 7。

综上所述,由植物亲缘学可知,苯甲酰氧化芍药苷、丹皮酚可作为牡丹皮 Q-Marker,根据牡丹皮化学成分特有性分析结果可知,苯乙酮类成分丹皮酚原苷、丹皮酚新苷,萜及其苷类成分氧化芍药苷、牡丹皮苷 C 等可作为 Q-Marker 的筛选参考。

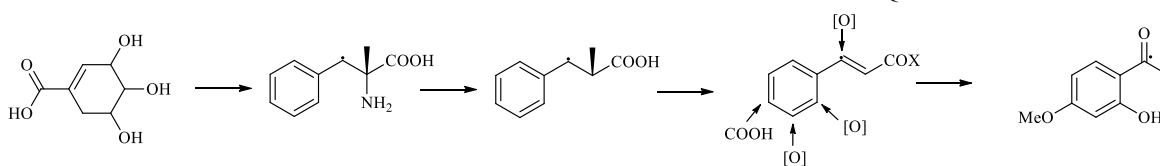


图 7 丹皮酚的生物合成途径

Fig. 7 Biosynthetic pathway of paeonol

#### 3.2 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

中药中的化学成分是中药发挥药效的物质基础,其在中药中的含量可以反映中药质量。中药来源众多,成分复杂,且经历药材采收加工、饮片炮制、制剂成型工艺等复杂的药物制备过程,药物传输及体内过程也具有多组分交互作用的特点[48]。因此,中药质量控制应关注中药生长合成、采收加工、饮片炮制、制剂成型、入血成分的全过程。

中药 Q-Marker 首先要系统地辨识中药形成过

程中各环节化学物质组及传递变化的规律,为中药全程质量控制提供方法和参考[49]。中药生长过程中其化学成分也是不断变化的。范俊安等[50]采用高效液相色谱法(HPLC)对 3~7 年生牡丹皮中丹皮酚、芍药苷 2 种有效成分含量进行测定,结果表明 2 种成分含量均有显著变化,两者含量在 3~5 年生中均呈上升趋势,且 5 年生所含有效成分含量最高,6~7 年生样品丹皮酚含量下降,芍药苷含量基本不变。夏成凯等[51]采用 HPLC 法测定了山东、山西、

安徽铜陵等不同产地 4 年生牡丹皮中 13 种化学成分的含量, 其中各产地均以丹皮酚、芍药苷含量最高, 其次是 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、氧化芍药苷、苯甲酸、没食子酸等成分含量相对较高。黄绮韵等<sup>[52]</sup>采用 HPLC 法对牡丹皮炭中没食子酸、5-羟甲基糠醛、儿茶素、丹皮酚 4 种成分进行含量测定, 结果表明没食子酸和 5-羟甲基糠醛的含量随着炮制程度的加深先升高后降低; 儿茶素和丹皮酚的含量则是随着炮制程度的加深呈不同程度的下降。樊晓荃等<sup>[53]</sup>采用超高效液相色谱法结合四极杆飞行时间质谱法技术 (UPLC-Q-TOF/MS) 对六味地黄苷糖片中的化学成分进行快速辨识, 共鉴定和推测出 71 个化合物, 31 个来自牡丹皮, 其中单萜类成分主要是牡丹皮中的芍药苷、氧化芍药苷等。潘坚扬<sup>[54]</sup>采用液相色谱-质谱联用仪 (GC-MS) 对双丹方的入血成分进行分析, 共鉴定出 16 个入血成分, 包括 13 个原型成分和 1 个代谢产物, 主要包括芍药苷、丹皮酚、没食子酸等。基于牡丹皮生长过程分析可知, 牡丹皮中丹皮酚、芍药苷随生长年限增长有较大变化, 根据其加工炮制、制剂及其入血成分可知, 除丹皮酚、芍药苷外, 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、氧化芍药苷、苯甲酸、没食子酸等成分在牡丹皮生长-入血全过程有重要影响。综上所述, 牡丹皮中丹皮酚、芍药苷、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、氧化芍药苷、没食子酸等成分, 可以作为筛选 Q-Marker 的重要参考。

### 3.3 基于质量评价的牡丹皮 Q-Marker 预测分析

化学成分可测性是建立质量评价的必要条件。《中国药典》2020 年版规定了牡丹皮中丹皮酚的含量测定方法和限定要求。伍淳操等<sup>[55]</sup>采用 HPLC 法对垫江牡丹皮中丹皮酚和芍药苷进行含量测定; 范旭航等<sup>[56]</sup>利用 UPLC 对不同产地牡丹皮不同部位的没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷和丹皮酚含量进行测定; 王美慧等<sup>[57]</sup>利用声光可调-近红外光谱技术测定牡丹皮中丹皮酚的含量, 进而评价牡丹皮质量; 陈菲菲等<sup>[58]</sup>利用 UPLC-TQ-MS 技术对牡丹皮药材中丹皮酚、没食子酸、芍药苷、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖等 18 个化学成分的含量进行测定分析。

综合分析, 牡丹皮中丹皮酚、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖与牡丹皮有效性密切相关, 作为主要药效物质基础, 且能够利用 HPLC 等方法进行含量测定, 可作为牡丹

皮 Q-Marker 进行筛选。

### 3.4 基于药效活性的牡丹皮 Q-Marker 预测分析

中药质量与中药中有效成分密切相关, 因此, 化学成分有效性是质量控制的重要部分<sup>[59]</sup>。按照 Q-Marker 的定义与要求, 可从中药的药性和药效 2 个方面与化学成分有效性进行相关性分析, 以确定 Q-Marker。

中药的药性和药效是中药的特有属性, 也是中药治疗疾病的客观依据。中药性味归经与组方配伍密切相关。《中国药典》2020 年版<sup>[1]</sup>记载牡丹皮味苦、辛, 性微寒, 归心、肝、肾经。现代研究表明寒凉药多有苦味, 而中药清热功效主要来源于苦味, 牡丹皮性微寒, 味苦, 这与其清热凉血功效相适应; 辛味药的药效物质基础以挥发油、苷类、萜类等成分为主<sup>[60-62]</sup>。通过以上分析, 牡丹皮中丹皮酚、芍药苷、氧化芍药苷等可作为其 Q-Marker 选择的重要参考依据。

中药的传统功效是现代研究与临床用药的基础, 可作为 Q-Marker 确定的依据之一。《中国药典》2020 年版记载牡丹皮具有清热凉血、活血化瘀的作用, 属于清热凉血类中药, 用于热入营血、温毒发斑、吐血衄血、夜热早凉、无汗骨蒸、经闭痛经、跌扑伤痛、痈肿疮毒。以丹皮酚为代表的苯乙酮类具有解热、抗炎、抑制血小板聚集等作用, 以芍药苷为代表的单萜及其苷类具有抗菌、抗血栓等作用<sup>[41-42]</sup>。这 2 类化合物与牡丹皮传统功效一致, 是其清热凉血、活血化瘀的主要药效物质基础, 也是牡丹皮 Q-Marker 筛选重要依据。

综上所述, 牡丹皮中丹皮酚、芍药苷、丹皮酚原苷、丹皮酚新苷、苯甲酰芍药苷、氧化芍药苷等可作为 Q-Marker 的参考指标。

## 4 结语

牡丹皮是清热凉血的要药, 牡丹皮中苯乙酮类、萜类及其苷类、有机酸类是其主要活性成分, 而挥发油类、黄酮类以及无机元素也是其重要成分。牡丹皮作为大宗常用药材, 药用历史悠久, 常与白芍、熟地、当归、红花等配伍治疗温热病、痛经以及跌打损伤等, 近年来随着对牡丹皮研究的深入, 牡丹皮的临床应用范围也不断被拓展, 常用于治疗高血压、急性软组织损伤等疾病, 这与牡丹皮清热凉血、活血化瘀的功效相一致。由于牡丹皮成分复杂, 牡丹皮作为单味药材使用时的研究仍存在诸多问题, 如牡丹皮入血成分及体内代谢物的相关研究较少;



牡丹皮的研究大多基于丹皮酚、芍药苷，而其他成分研究较少；牡丹皮“清热凉血、活血化瘀”传统功效的药效物质基础缺乏进一步挖掘；同时，市场上牡丹皮质量良莠不齐，而其质量控制多以丹皮酚单一成分为主，使得牡丹皮的质量评价并不全面，因此，建立以 Q-Marker 为准则的质量评价体系有重大意义。基于刘昌孝院士提出的“Q-Marker”概念，本文结合中药 Q-Marker “五原则”，从植物亲缘学、质量传递与溯源、化学成分有效性、化学成分可测性等方面对牡丹皮 Q-Marker 的选择进行了论述，推测牡丹皮中丹皮酚、芍药苷、没食子酸、苯甲酰芍药苷、苯甲酰氧化芍药苷、氧化芍药苷、1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖、丹皮酚原苷、丹皮酚新苷、牡丹皮苷 C、苯甲酸等化合物可作为其 Q-Marker，为后续牡丹皮建立质量评价体系提供参考和思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典[S]. 一部. 2020: 179.

[2] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 1576.

[3] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al.* A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.

[4] Yoshikawa M, Ohta T, Kawaguchi A, *et al.* Bioactive constituents of Chinese natural medicines. V. Radical scavenging effect of *Moutan Cortex*. (1): Absolute stereostructures of two monoterpenes, paeonisuffrone and paeonisuffral [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(9): 1327-1331.

[5] 丁丽琴. 牡丹皮化学成分及丹皮酚大鼠体内初步药代动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.

[6] Ding H Y, Lin H C, Teng C M, *et al.* Phytochemical and pharmacological studies on *Chinese Paeonia* species [J]. *J Chin Chem Soc*, 2000, 47(2): 381-388.

[7] Lin H C, Chen H M. Phytochemical and pharmacological study on *Paeonia suffruticosa* (I) isolation of acetophenones [J]. *J Chin Chem Soc*, 1991, 43(2): 175-177.

[8] Yoshikawa M, Uchida E, Kawaguchi A, *et al.* Galloyl-oxy-paeoniflorin, suffruticosides A, B, C, and D, five new antioxidative glycosides, and suffruticoside E, A paeonol glycoside, from Chinese *Moutan Cortex* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(8): 2248-2250.

[9] Ha D T, Ngoc T M, Lee I, *et al.* Inhibitors of aldose reductase and formation of advanced glycation end-products in *Moutan Cortex (Paeonia suffruticosa)* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(8): 1465-1470.

[10] Lin H C, Ding H Y, Wu T S, *et al.* Monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(1): 237-242.

[11] An R B, Kim H C, Lee S H, *et al.* A new monoterpene glycoside and antibacterial monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(10): 815-820.

[12] Ding L Q, Zhao F, Chen L X, *et al.* New monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(23): 7243-7247.

[13] Ding L Q, Jiang Z H, Liu Y, *et al.* Monoterpenoid inhibitors of NO production from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1598-1603.

[14] Zhu X, Fang Z H. New monoterpene glycosides from the root cortex of *Paeonia suffruticosa* and their potential anti-inflammatory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(5): 301-305.

[15] Wu S H, Luo X D, Ma Y B, *et al.* Monoterpenoid derivatives from *Paeonia delavayi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2002, 4(2): 135-140.

[16] Song W H, Cheng Z H, Chen D F. Anticomplement monoterpenoid glucosides from the root bark of *Paeonia suffruticosa* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(1): 42-48.

[17] 胡红宇. 牡丹皮化学成分及其抗 AGEs 生成活性研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.

[18] Ma Y B, Wu D G, Liu J K. Monoterpene glycoside from *Paeonia delavayi* [J]. *Chin Chem Lett*, 1999, 10(9): 771-774.

[19] Ding H Y, Wu Y C, Lin H C, *et al.* Glycosides from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(5): 652-655.

[20] Ikuta A, Kamiya K, Satake T, *et al.* Triterpenoids from callus tissue cultures of *Paeonia* species [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(5): 1203-1207.

[21] 吴少华, 马云保, 罗晓东, 等. 丹皮的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2002, 33(8): 679-680.

[22] Xu S J, Yang L, Zeng X, *et al.* Characterization of compounds in the Chinese herbal drug Mu-Dan-Pi by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(22): 3275-3288.

[23] Wang L S, Hashimoto F, Shiraishi A, *et al.* Phenetics in tree peony species from China by flower pigment cluster analysis [J]. *J Plant Res*, 2001, 114(3): 213-221.

[24] 姜志虎. 牡丹皮的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.

[25] Li B, Ge J Y, Liu W, *et al.* Unveiling spatial metabolome of *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora* roots using MALDI MS imaging [J]. *New Phytol*, 2021, 231(2): 892-902.

[26] 武子敬, 兰兰. 牡丹皮挥发油成分分析 [J]. *通化师范学院学报*, 2011, 32(10): 42-43.

[27] 赵运霞, 李勇慧, 孙东旭, 等. 气质联用色谱测定四个

- 产地牡丹皮挥发油成分 [J]. 湖北农业科学, 2019, 58(18): 108-110.
- [28] 巫冠中, 杭秉茜, 杭静霞, 等. 丹皮的抗炎作用 [J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(4): 222-225.
- [29] Fu P K, Yang C Y, Tsai T H, et al. *Moutan Cortex Radicis* improves lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through anti-inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(13): 1206-1215.
- [30] Yun C S, Choi Y G, Jeong M Y, et al. *Moutan Cortex Radicis* inhibits inflammatory changes of gene expression in lipopolysaccharide-stimulated gingival fibroblasts [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(3): 576-589.
- [31] 刘玲, 李瑞芳, 王等, 等. 芍药苷减轻 LPS 致小鼠急性脑损伤的抗炎机制 [J]. 中药材, 2016, 39(2): 411-415.
- [32] Harada M, Yamashita A, Aburada M. Pharmacological studies on the root bark of *Paeonia moutan*. II. Anti-inflammatory effect, preventive effect on stress-induced gastric erosion, inhibitory effect on gastric juice secretion and other effects of paeonol [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92(6): 750-756.
- [33] 候丙波, 郑丽玲, 绪广林, 等. 去甲丹皮酚衍生物的合成及其抗炎活性 [J]. 合成化学, 2011, 19(1): 28-31.
- [34] 蒋舜媛, 李兴平, 白筱璐, 等. 丹皮的抗内毒素和解热作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 77-79.
- [35] 范俊安, 张艳, 夏永鹏, 等. 重庆垫江牡丹皮 HPLC 指纹图谱研究 (IV): 不同部位的比较及其鉴别意义 [J]. 中国药房, 2010, 21(23): 2157-2159.
- [36] 林碧璇. 牡丹皮的心血管系统药理研究及临床应用 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 237-239.
- [37] 王聪, 白丽. 真菌生物膜研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(3): 218-220.
- [38] 许超千, 焦军东, 孙宏丽, 等. 蚓激酶对实验动物血栓及相关血液学指标的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1367-1369.
- [39] 李薇, 蔡绍哲, 王远亮, 等. 用微管吸吮技术测定丹皮酚对红细胞变形性的影响 [J]. 中药材, 2001, 24(9): 662-664.
- [40] 郭平, 王继峰, 王升启. 芍药苷对放射线致血虚证小鼠骨髓 Epo 和 G-CSF 基因表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(3): 236-239.
- [41] 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [42] 王祝举, 唐力英, 赫炎. 牡丹皮的化学成分和药理作用 [J]. 现代药物与临床, 2006, 21(4): 155-159.
- [43] 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.
- [44] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [45] 何春年. 芍药属药用植物亲缘学研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.
- [46] 潘开玉. 芍药科分布格局及其形成的分析 [J]. 植物分类学报, 1995, 33(4): 340-349.
- [47] 王志强. 牡丹皮质量评价及基于高通量测序有效成分活性筛选初步研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [48] 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.
- [49] 张铁军. 中药质量认识与质量评价 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 1-9.
- [50] 范俊安, 张艳, 夏永鹏, 等. 重庆垫江牡丹皮主要有效成分多维动态分析 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1501-1504.
- [51] 夏成凯, 詹云武, 胡云飞, 等. HPLC 法同时测定不同产地牡丹皮中 13 种化学成分的含量 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 970-974.
- [52] 黄绮韵, 周苏娟, 陈求芳, 等. 牡丹皮炭不同炮制程度的多成分含量变化研究 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1024-1027.
- [53] 樊晓荃, 付娟, 胡军华, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速分析六味地黄苷糖片化学成分 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6473-6484.
- [54] 潘坚扬. 双丹方入血成分分析及药物动力学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [55] 伍淳操, 郭小红, 刘霞, 等. HPLC 法比较测定垫江产牡丹皮传统商品规格、木心、粗皮中丹皮酚与芍药苷含量 [J]. 中医药导报, 2020, 26(1): 25-28.
- [56] 范旭航, 马天成, 沈旭, 等. UPLC 法测定不同产地不同部位牡丹皮中 6 种活性成分 [J]. 中成药, 2012, 34(2): 317-320.
- [57] 王美慧, 姜文月, 边雨, 等. 声光可调-近红外光谱技术快速评价牡丹皮药材质量 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 382-387.
- [58] 陈菲菲, 钱大玮, 郭盛, 等. 基于 UPLC-MS 的牡丹皮药材质量评价研究 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 609-617.
- [59] Zhang T J, Bai G, Han Y Q, et al. The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 204-211.
- [60] 李盛青, 黄兆胜, 何丽春, 等. 五味与四性关系的探讨 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(11): 1008-1009.
- [61] 汤学军, 管竞环. 中药辛、甘、苦味与稀土元素的关系 [J]. 微量元素与健康研究, 1994(4): 24-26.
- [62] 张淼, 霍海如, 王朋倩, 等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 505-511.

[责任编辑 崔艳丽]