

经典名方一贯煎的历史沿革、现代研究进展和质量标志物(Q-Marker)预测分析

胡钰莹^{1,2}, 陈 丽¹, 李淑萍¹, 阿吉艾克拜尔·艾萨^{1*}, 吴 涛^{1*}

1. 中国科学院新疆理化技术研究所 新疆特有药用资源利用重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011

2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘 要: 经典名方一贯煎出自清代魏之琇所著《续名医类案》, 为滋阴疏肝之良方。从历史沿革、化学成分和药理作用等方面对一贯煎的研究进展进行综述。根据中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的“五原则”对一贯煎 Q-Marker 进行预测分析, 结果显示花椒毒素、佛手柑内酯、补骨脂素、法卡林二醇、甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬高异黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B、鲁斯可皂苷元、洋川芎内酯 I、藁本内酯、阿魏酸、梓醇、地黄苷 D、毛蕊花糖苷、甜菜碱和川楝素可作为一贯煎的 Q-Marker, 为其后续基准样品的制备和新药研发提供参考。

关键词: 一贯煎; 花椒毒素; 佛手柑内酯; 补骨脂素; 法卡林二醇; 甲基麦冬高异黄酮 A; 甲基麦冬高异黄酮 B; 甲基麦冬黄烷酮 A; 甲基麦冬黄烷酮 B; 鲁斯可皂苷元; 洋川芎内酯 I; 藁本内酯; 阿魏酸; 梓醇; 地黄苷 D; 毛蕊花糖苷; 甜菜碱; 川楝素

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)23-7585-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.030

Research progress on historical evolution and modern development of Yiguan Decoction and prediction analysis on its quality marker (Q-Marker)

HU Yu-ying^{1,2}, CHEN Li¹, LI Shu-ping¹, AISA Haji akber¹, WU Tao¹

1. State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Yiguan Decoction (一贯煎), a classical prescription of nourishing yin and soothing liver and treating yin deficiency of liver and kidney, is contained in the *Xumingyi Leian* written by Wei Zhixiu in the Qing Dynasty. Research progress on historical evolution and chemical constituent and pharmacological effect of Yiguan Decoction were reviewed in this paper. According to “five principles”, the quality markers (Q-Markers) of Yiguan Decoction were predicted in this paper. The results suggested that xanthotoxin, bergapten, psoralen, falcariindiol, methylophipogonone A, methylophipogonone B, methylophipogonanone A, methylophipogonanone B, ruscogenin, senkyunolide I, ligustilide, ferulic acid, catalpanol, rehmannioside D, calorioside, betaine and azadirachtin could be used as Q-Markers for Yiguan Decoction, which could provide basis and reference for the subsequent preparation of reference samples and further study of preparations.

Key words: Yiguan Decoction; xanthotoxin; bergapten; psoralen; falcariindiol; methylophipogonone A; methylophipogonone B; methylophipogonanone A; methylophipogonanone B; ruscogenin; senkyunolide I; ligustilide; ferulic acid; catalpanol; rehmannioside D; calorioside; betaine; azadirachtin

经典名方是中华民族的宝贵财富, 国家中医药管理局秉承“以健康为导向, 围绕优势病种”的原

则, 于 2018 年正式发布《古代经典名方目录(第一批)》^[1], 2020 年再度出台《古代经典名方关键信息

收稿日期: 2022-07-09

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFE0205600); 中国科学院青年创新促进会优秀会员项目(Y202086); 王宽诚教育基金会资助项目

作者简介: 胡钰莹, 硕士研究生, 从事中药质量控制研究。E-mail: huyuying20@mails.ucas.ac.cn

*通信作者: 阿吉艾克拜尔·艾萨, 研究员, 博士生导师, 从事民族药研究。E-mail: haji@ms.xjb.ac.cn

吴 涛, 研究员, 博士生导师, 从事中药民族药新药研发。E-mail: wutao@ms.xjb.ac.cn

表(7首方剂)》^[2]。一贯煎为在列7首方剂之一,其方剂出处、处方、制法及用法等基本关键信息和药物名称、药材基原及用药部位、药材炮制规格、药材古今折算剂量、用法用量及功能主治等现代对应关键信息均已明确。本文主要从历史沿革、化学成分、药理作用等方面对经典名方一贯煎的研究进展进行综述,并在此基础上按照刘昌孝院士^[3-5]提出的质量标志物(quality marker, Q-Marker)的“五原则”对一贯煎的Q-Marker进行预测分析,以期为该经典名方物质基准及复方制剂的开发提供依据。

1 历史沿革

一贯煎在《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》中出处为《医方聚度》(清·钱敏捷),由北沙参、麦冬、当归、生地、枸杞子及川楝子组成。经古今文献考证,一贯煎始载于清代魏之琇所著《续名医类案》^[6],鉴于滋水清肝饮治胃痛不效,而创制方剂一贯煎,该方功在滋肝血,主治肝病、胃病而证属阴血虚者,但未载明具体方义与药物剂量及用法。王孟英辑录《续名医类案》的按语而作《柳洲医话》^[7]记录该方,于《归砚录》《乘桴医影》记载相关

医案,流传于世。其后《冷庐医话》^[8]继承高氏“滋水以育肝体”的薪传,更有“养金以制肝用”的创新,将魏氏之方应用于临床有奇效。《医方聚度》^[9]明确了各药物剂量,该处方记载:“北沙参、麦冬、当归(各1钱5分),枸杞、生地(各3钱),川楝子(2钱)”,并论证一贯煎命名来由,道其循环五藏得以一贯由之,详细阐述一贯煎方解:生地补肾水,枸杞滋心血,麦冬益胃气,沙参养肺气,当归资本藏之血,以川楝泄肝,记录一贯煎主治肝血衰少、脘痛、胁痛。《重订广温热论》^[10]强调一贯煎可清滋肝阴,疗效显著。《中风斟论》^[11]认为一贯煎主养阴疏肝,将一贯煎主治范畴扩大至肝肾阴虚证,后于《本草正义》^[12]、《沈氏女科辑要笺正》^[13]、分别记载医案、方解与应用。《祝谌予临证用方选粹》^[14]记录医案,阐明祝氏以一贯煎为主方治疗阴虚火旺型糖尿病,卓有成效。李冀《方剂学》^[15]描述一贯煎具有滋阴疏肝之功效,主治肝肾阴虚、肝气郁滞证,亦用于胸脘胁痛、吞酸吐苦、咽干口燥、舌红少津、脉细弱或虚弦、疝气瘕聚。一贯煎出处、组方、功能主治与应用沿革见表1。

表1 一贯煎的历史沿革

Table 1 Historical evolution of Yiguan Decoction

成书年代	出处	组方、功能主治与应用	文献
1770	《续名医类案》	用北沙参、麦冬、地黄、当归、枸杞子、川楝子6味……可统治胁痛、吞酸、吐酸、疝瘕、一切肝病	6
1851	《柳州医话》	用北沙参、麦冬、地黄、当归、枸杞子、川楝子6味……可统治胁痛、吞酸、吐酸、疝瘕、一切肝病	7
1838	《归砚录》	少腹瘕聚,时欲上冲,昏晕而厥,足冷面红,夜不成寐,诸治不应……脉虚细而弦,口干无液,与大剂一贯煎,覆杯即愈;肝阳内炽之体……脉尚弦数,宜用滋潜善后,以一贯煎方,嘱其熬膏服之,遂不复发	7
1862	《乘桴医影》	痰嗽巅疼,口干肋跃,不饥而渴,时或吐酸,舌赤脉弦;以一贯煎增损,投匕即安;久患痰嗽,口干耳鸣,头响,小溲梗涩,大便艰难,多药罕效,予一贯煎而愈	7
1897	《冷庐医话》	此实开高鼓峰滋水生肝饮之法门;再传而魏玉璜之治胁痛用一贯煎(沙参、麦冬、生地、归身、枸杞、川楝子,口苦燥者加酒连)	8
1911	《医方聚度》	魏氏立此方……生地补水,当归资本藏之血,《金匱》所肝气盛则肝自意是也;然肝为刚暴之藏,恐得补而反助其势,故复以川楝泄肝之品,以监制之……取五藏有相生循环之妙,而一方贯之也……一贯煎(柳州)主肝血衰少、脘痛、胁痛	9
1911	《重订广温热论》	魏氏一贯煎,柔剂和肝,善治胸脘胁痛,吞酸吐苦,疝气瘕聚,一切肝病,尤为清滋肝阴之良方	10
1917	《中风斟论》	柳州此方,原为肝肾阴虚,津液枯涸,血煤气滞变生诸证者设法;凡胁肋胀痛,脘腹指撑,纯是肝气不舒,刚木恣肆为虐……有肝肾阴虚而腿膝痠痛、足软无力,或环跳、髀枢、足跟掣痛者,授以是方,皆有捷效,故亦治痢后鹤膝、附骨、环跳诸症	11
1920	《本草正义》	魏氏一贯煎,为治燥热狼弱主方;惟痢后风之脚软膝肿,亦有阴虚生内热者,则宜魏玉璜之一贯煎	12
1933	《沈氏女科辑要笺正》	柳州此方,虽从固本丸、集灵膏二方脱化而来,独加一味川楝子,以调肝木之横逆,能顺其条达之性,是为涵养肝阴无上良药……苟无停痰积饮,此方最有奇功	13
2008	《祝谌予临证用方选粹》	阴虚火旺型糖尿病,症见口干、思饮、有饥饿感、心烦、睡眠多梦、大便结、舌红绛、脉弦数,常用一贯煎加黄芩、黄连为主方治之	14
2016	《方剂学》	功能为滋阴疏肝,主治肝肾阴虚,肝气郁滞证;胸脘胁痛,吞酸吐苦,咽干口燥,舌红少津,脉细弱或虚弦;亦治疝气瘕聚	15

2 化学成分

2.1 一贯煎

目前对一贯煎处方药材化学成分的分离分析研究较多,而对复方整体化学成分研究报道较少。赵青舟等^[16]建立了高效液相色谱指纹图谱并确定一贯煎的特征成分为阿魏酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、香草酸、补骨脂素和槲皮素。杨福燕等^[17]对一贯煎标准煎液进行液相色谱-质谱联用分析,从中分离鉴定出 113 个化合物,其中包括精氨酸、谷氨酸、赖氨酸、色氨酸等氨基酸类 11 个,川楝素、异川楝素、梓醇、地黄苷 D 等萜类 19 个,藁本内酯、洋川芎内酯等苯酞类 13 个,麦冬皂苷 C 等甾体皂苷类 11 个,欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素、佛手柑内酯等香豆素类 10 个,甜菜碱等生物碱类 9 个,甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬高异黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B 等黄酮类 7 个,毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类 8 个,阿魏酸、绿原酸、咖啡酸等有机酸类 8 个和核苷等其他类 17 个。

2.2 单味药材

北沙参的主要成分有香豆素类、聚炔类、木脂素类、黄酮类、酚酸类、挥发油类、多糖类、单萜类等^[18-22]。王晓琴等^[18]将北沙参中已分离鉴定的香豆素类成分欧前胡素、异欧前胡素、别异欧前胡内酯、补骨脂素、花椒毒素、花椒毒酚、七叶内酯、蛇床子素、伞形花内酯、东莨菪内酯和佛手柑内酯等归类为线形香豆素类和简单香豆素类,并汇总了北沙参中法卡林二醇、人参炔醇等聚炔类成分。Yuan 等^[19]在北沙参中首次分离鉴定出(-)-secoisolariciresinol、glehlinoside C 和橙皮素 A 等木脂素类成分,在正丁醇萃取部分首次分离得到槲皮素、异槲皮素和芦丁等黄酮类成分,并从中分离鉴定香草酸、水杨酸、阿魏酸、咖啡酸、绿原酸、原儿茶酸甲酯等酚酸类成分和丁香苷、香草酸 4-O- β -D-吡喃糖苷等其他成分。王红娟等^[20]和张艺馨等^[21]通过气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)对北沙参挥发油进行化学成分分析,鉴定出反式、反式-2,4-癸二烯醛、反式-2-辛烯-1-醇、人参炔醇和镰叶芹二醇等挥发油类成分。任浩娜^[22]确定了北沙参多糖由 D-甘露糖、D-鼠李糖、半乳糖醛酸、D-葡萄糖、D-半乳糖和 L-(+)-阿拉伯糖等 8 种单糖组成。

麦冬的主要成分有甾体皂苷、黄酮类、多糖、挥发油等^[23-29]。迄今为止,学者已从麦冬中分离鉴

定了 70 余种甾体皂苷,主要分为螺甾烷醇型、呋甾烷醇型和呋甾烷醇型,其中包含麦冬皂苷 A、麦冬皂苷 B、麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D 和 D'等^[23-24]。范明明等^[23]综述了麦冬中已分离出的 30 余种高异黄酮类化合物,主要分为 I 型(如甲基麦冬高异黄酮 A、B、C)、II 型(如甲基麦冬黄烷酮 A、B)和 III 型(如 2-羟基二氢高异黄酮)3 种类型。程志红等^[25]从麦冬块根的醋酸乙酯部位分离并鉴别出甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B、甲基麦冬黄酮 A、甲基麦冬黄酮 B、2'-羟基甲基麦冬黄酮 A 等黄酮类成分,大黄酚、大黄素等蒽醌类成分,香草酸、对羟基苯甲醛等酚酸类成分,龙脑葡萄糖苷、齐墩果酸等萜类成分和壬二酸等有机酸类成分。朱永新等^[26]从浙麦冬块根中首次分离得到 6-醛基异麦冬黄酮 B 和 6-醛基异麦冬黄酮 A。张璐欣等^[27]从麦冬有效部位中提取分离出 12 种多糖,包括麦冬多糖 MDG-1、OJP-1、POJ-1、Md-1、Md-2 等。张存兰^[28]和吴洪伟等^[29]从麦冬挥发油中分离鉴别出龙蒿脑、L-芳樟醇、亚麻酸甲酯、棕榈酸、 τ -萜烯醇等化合物。

当归中含有挥发油类、有机酸类、香豆素类、多糖、氨基酸类、黄酮类等成分^[30-31]。在当归挥发油中常见的有 Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 D、洋川芎内酯 H、洋川芎内酯 I 和 Z-丁烯基苯酞、正丁基苯酞、正丁烯基苯酞、洋川芎内酯 I、当归双藁本内酯 A 及藁本内酯等苯酞类成分^[32-34],还含有 α -蒎烯、 p -雪松烯、氧化石竹烯、 α -蒎烯二烯、 β -月桂烯等萜类化合物^[32],别罗勒烯、香荆芥酚、对甲苯酚、丁香油酚、对乙烯基愈创木酚等酚类化合物^[35]以及阿魏酸、亚油酸、咖啡酸、绿原酸、邻苯二甲酸、丁二酸、烟酸、十六烷羧酸、香荚兰酸、邻二苯酸、茴香酸、壬二酸、棕榈酸、亚油酸、硬脂酸等有机酸类成分^[36]。蒋庭玉^[37]于拐芹当归中分离并鉴定出香豆素类成分石当归素、东莨菪素、紫花前胡素内酯、新白当归醇、异茴芹内酯、欧前胡素、异欧前胡素、水合氧化前胡素、香柑内酯、新独活素等。蒋伟等^[38]从当归中分离得到苯酞类成分川芎内酯 I 以及五加苷 B₁、E-松柏苷、愈创木基丙三醇、淫羊藿次苷 F₂、马鞭草烯酮-5-O- β -D-葡萄糖苷等。戴兴德等^[39]和 Zhu 等^[40]确定当归存在精氨酸、色氨酸、瓜氨酸等氨基酸类成分。Zhou 等^[41]发现当归多糖由鼠李糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖 5 种单糖组成。此外,当归中还含有 5-羟甲基糠醛、豆甾醇、十七烷酸、6-三甲基苯甲酸、

尿嘧啶、胡萝卜苷、金丝桃苷、尿囊素、甘露醇等其他成分^[30-31]。

生地黄的主要成分有糖类、环烯醚萜类、苯乙醇苷类、紫罗兰酮类、木脂素类和酚酸类等^[42]。地黄中糖类分为多糖和单糖,文献报道的地黄多糖有地黄多糖 a、地黄多糖 b、2 种酸性多糖、地黄多糖 SRPI 和地黄多糖 SRPII^[43],由鼠李糖、岩藻糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖等组成,地黄单糖有水苏糖、棉子糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、甘露三糖、毛蕊花糖及半乳糖^[42]。环烯醚萜类是地黄中含量最高的一大类成分,主要含有地黄苷 D、梓醇、地黄新苷 A~I、筋骨草醇、京尼平苷、桃叶珊瑚苷等^[42,44-46]。地黄苯乙醇苷类成分以毛蕊花糖苷为代表,包括肉苁蓉 A、肉苁蓉 F、焦地黄苯乙醇苷 A~E、海胆苷、异毛蕊花糖苷、leucosceptoside A、红景天苷、去咖啡酰基毛蕊花糖苷等^[42,47-49]。从生地黄中分离得到的紫罗兰酮类化合物多以单萜和倍半萜为主,包括地黄紫罗兰苷 A~C、地黄新萜 A~F、野菰酸、黑蒴酸、地黄苦苷、jioarotenoside A₁、jioarotenoside A₂、rehmapicrogenin 等^[42,47,49]。此外,地黄中还含有新地黄木脂素 A、新地黄木脂素 B 等木脂素类成分^[47],阿魏酸甲酯、2,5-二羟基苯乙酮等酚酸类成分^[42],齐墩果酸、熊果酸等三萜类成分^[50]以及香叶木素、芹菜素、木犀草素等黄酮类成分^[51]。

枸杞子主要成分有糖类、生物碱类、挥发油类、氨基酸类、酚酸类、黄酮类等^[52]。枸杞多糖主要由岩藻糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖 6 种单糖组成^[53]。生物碱为枸杞子主要活性成分之一,代表成分为甜菜碱,除此之外还含有莨菪碱、烟酰胺、天仙子胺和颠茄碱等^[54]。Altintas 等^[55]通过 GC-MS 分析检测从枸杞子中分离鉴别出棕榈酸、肉豆蔻酸和亚油酸等挥发油类成分。此外,研究者发现枸杞子中含有丁香酸、绿原酸、没食子酸、咖啡酸、儿茶素、原儿茶素等酚酸类成分^[56],木犀草素、山柰酚-3-O-芸香糖苷、芦丁、槲皮素、芹菜素、杨梅素、锦葵黄素等黄酮类化合物^[52,57],氨基乙磺酸等氨基酸类成分^[52,54]以及谷醇、胆醇、菜油醇、岩蓝茄酮、L-1,2-去氢香附酮等其他成分。

川楝子主要成分有楝烷型三萜类、柠檬苦素类、黄酮类、甾体类、挥发油类、酚酸及木脂素类等^[58]。三萜类化合物为川楝子主要成分,其中包括川楝素、异川楝素、 $\Delta^{5,6}$ -异川楝素、toosendanin、12-O-methylvolkensin、meliatoxin B₁、trichilin B、trichilin

D、trichilin H、1-cinnamoyltrichilin 等^[58-59]。张琼等^[60]从川楝子的醋酸乙酯提取物中得到了 nimbolin B 和 trichilin D 等柠檬苦素类化合物。从川楝子分离得到了大豆苷元、山柰酚、芦丁和桑色素等黄酮类成分^[61-62]。陈敏等^[63]从川楝子的正丁醇层中分离得到了高北美圣草素。周英等^[59]从川楝子氯仿层中分离得到甾体类成分豆甾醇和 β -谷甾醇。孙毅坤等^[64]从川楝子中分离并鉴定出甾体类成分胡萝卜苷和己酸、亚麻酸乙酯、棕榈酸等挥发油类成分。谢帆等^[65]从川楝子醋酸乙酯层中分离得到了槲皮素、槲皮苷、异槲皮苷等黄酮类成分,并从川楝子中分离得到香草酸、原儿茶酸、异香草酸、5-羟甲基糠醛、对羟基苯甲酸等酚酸类成分以及表松脂醇、clemaphenol A、medioresinol、(±)-balanophonin、evofolin-B 等木脂素类化合物。

3 药理作用

一贯煎功效为滋阴疏肝,主治肝肾阴虚、肝气郁滞证,具有保肝、护胃、抗肿瘤等药理作用,现代临床多将其用于治疗肝病、胃病、肿瘤、干燥综合征等。近年来,国内外学者通过大量药理和临床研究,证实其滋阴疏肝作用显著,并广泛应用于肝、胃等肝肾阴虚诸证。

3.1 保肝

一贯煎具有多途径、多层次、多靶点综合调节的特征,可抑制肝脏炎性反应,修复肝细胞,治疗肝硬化、肝纤维化,调节表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的信号通路^[66]。研究发现一贯煎可通过降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),调控 RhoA/RhoA 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 通路,抑制肝星状细胞活化,抑制转化生长因子、基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)过度表达,从而发挥抗肝纤维化作用^[67-68]。高思琦等^[69]研究发现一贯煎可改善肝组织坏死及肝窦内皮损伤,减少肝组织细胞凋亡。一研究还发现一贯煎滋阴保肝的机制为拮抗阴虚肝损伤、改善阴虚症状、清除自由基、抑制脂质过氧化和减轻组织器官的病损^[66]。邱丰俊等^[70]研究发现一贯煎可减轻酒精性脂肪性肝病小鼠的肝损伤,降低肝组织内脂质沉积,影响肝细胞膜受体蛋白转化生长因子 B 受体 II 的表达,起到防治酒精性脂肪性肝病的药理作用。研究还发现一贯煎防治肝硬化的作用机制可能主要与抗氧化

应激、改善肝脏炎症、提高肝细胞生物合成以及抑制肝星状细胞活化、减轻胶原沉积、改善肝窦血管化、促进肝细胞再生等有关^[71]。

3.2 抗肿瘤

一贯煎具有抑制肿瘤细胞的侵袭与转移的药理作用^[72]。谢斌等^[73]发现一贯煎可通过调节 EGFR 信号通路，影响相关蛋白细胞间黏附因子-1、细胞外调节蛋白激酶、增殖细胞核抗原表达，从而调控肿瘤细胞侵袭转移。证实一贯煎与环磷酸胺二者联用能同时抑制肿瘤组织血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和血管内皮细胞生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2）蛋白的表达，降低肝癌组织 MMP-9 蛋白的表达作用，减少肝癌细胞的转移，在抑制肿瘤血管增殖方面显示了较好的协同作用^[74-75]。

3.3 护胃

一贯煎可通过调节核因子- κ B 信号通路提高胃肠平滑肌收缩，促进胃液分泌等^[66]。李林等^[76]确定一贯煎能显著减轻无水乙醇性胃黏膜损伤，且在一定程度上与损伤抑制率呈线性关系，还能加快已经形成的无水乙醇性胃黏膜损伤的修复过程。邱志洁等^[77]在常规治疗基础上加服一贯煎治疗慢性萎缩性胃炎，发现可通过下调血清中炎症介质白细胞介素-12 和肿瘤坏死因子- α 表达发挥治疗作用。褚雪菲等^[78]发现以芍药甘草汤合一贯煎加减内服治疗慢性萎缩性胃炎胃阴不足证患者，可促进黏膜修复，改善病理组织学病变，缩小胃黏膜萎缩程度和范围，有利于延缓病变进展和降低癌变风险。

3.4 其他

一贯煎及其多糖能清除自由基，防止细胞生物膜过氧化，有益于组织、细胞抗损伤，具有延缓衰老的功能^[66,79]。徐静等^[80]发现一贯煎能有效影响中枢神经递质的分泌，保持睾酮/皮质醇值稳定，促进机体保持良好的抗运动疲劳能力，从而起到抗运动疲劳的药效作用。王丽哲等^[81]发现针刺联合一贯煎可通过提高去甲肾上腺素及 5-羟色胺水平来发挥抗抑郁作用，从而治疗抑郁症。

4 Q-Marker 预测分析

为提升我国中药产品质量和质量控制水平，刘昌孝院士^[3-5]提出了 Q-Marker 的概念，并从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性 5 个方面对中药 Q-Marker 的内涵及其发现和确定思路及方法进行了论述。结合中药 Q-Marker 的概念和“五原则”建立一贯煎 Q-Marker 发现的研究路径，见图 1。

4.1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

以“一贯煎”为关键词，采用中药系统药理学数据库与分析平台、TCMdatabase@Taiwan、TCMID、HIT、Drugbank、PubChem、TTD 等数据库查询一贯煎的化学成分，并通过口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性指数 ≥ 0.18 筛选活性成分，结果得到一贯煎中化学成分 849 种，分别为北沙参 122 个（欧前胡素、补骨脂素等）、麦冬 95 个（麦冬皂苷 C、甲基麦冬黄烷酮 A 等）、当归 288 个（阿魏酸、正丁基苯酞、藁本内酯等）、生地黄 71 个（梓醇、地黄苷 D、毛蕊花糖苷等）、枸杞子 212 个（甜菜碱等）、川楝子

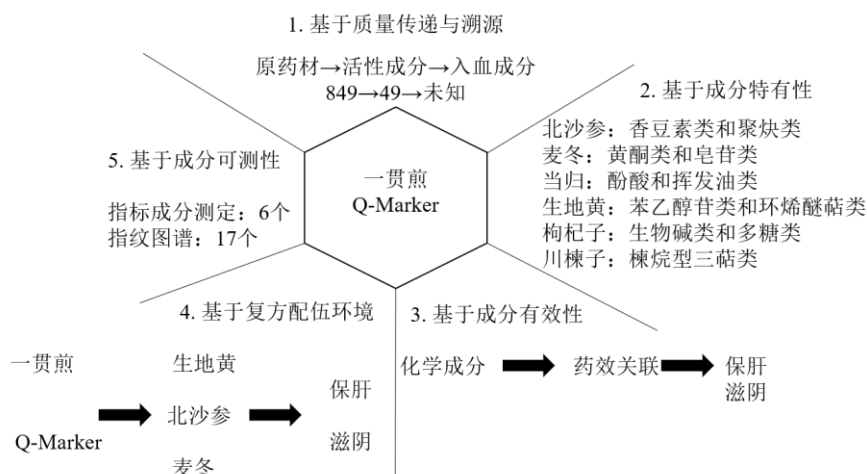


图 1 基于“五原则”的一贯煎 Q-Marker 发现的研究路径

Fig. 1 Research approach of Q-Marker of Yiguan Decoction based on “five principles”

61 个(川楝素、槲皮素等),且分析得到一贯煎中共有 49 种活性成分,其中 7 个属于北沙参,3 个属于当归,1 个属于生地黄,29 个属于枸杞子,2 个属于川楝子^[82]。

赵青舟等^[16]标定一贯煎复方中的 34 个共有峰,指出 5 个特征成分为补骨脂素、阿魏酸、香草酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和槲皮素,其中补骨脂素来源于北沙参,阿魏酸、香草酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷主要来源于当归,槲皮素主要来源于川楝子。杨福燕等^[17]从一贯煎标准煎液中分离鉴定的色氨酸、赖氨酸等氨基酸类成分来源于麦冬、当归、枸杞子,藁本内酯、正丁基苯酞等苯酞类成分主要来源于当归,川楝素、异川楝素等四环三萜类成分主要来源于川楝子,梓醇、地黄苷 D 等环烯醚萜苷类成分和毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分可溯源至生地黄,麦冬皂苷 C 等甾体皂苷类成分和甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬黄烷酮 A 等黄酮类成分可溯源至麦冬,欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素等香豆素类成分可溯源至北沙参,甜菜碱等生物碱类成分可溯源至枸杞子,阿魏酸、绿原酸、咖啡酸等有机酸类成分来源于各味药材。

中药发挥药效的基础是中药入血成分和其代谢产物的药动学规律。目前未见一贯煎的药动学研究,基于一贯煎单味药材北沙参、麦冬、当归、枸杞子、生地黄和川楝子,参考沙参麦冬汤(含北沙参和麦冬)、月华丸(含生地黄和麦冬)、当归补血汤(含当归)等方剂的相关药动学研究结果,对一贯煎单味药材入血成分进行预测分析。吴茵等^[83]检测出甲基麦冬黄烷酮 A、花椒毒素为沙参麦冬汤中麦冬和北沙参的主要入血成分。邹俊驹等^[84]从月华丸入血成分中检测出地黄苷 A 和麦冬皂苷 D 分别为生地黄和麦冬的主要入血成分。刘傲雪^[85]从当归补血汤入血成分中检测出毛蕊异黄酮葡萄糖苷、阿魏酸和洋川芎内酯 I 为当归的主要入血成分。综上所述,甲基麦冬黄烷酮 A、麦冬皂苷 D、补骨脂素、花椒毒素、地黄苷 A、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、阿魏酸和洋川芎内酯 I,可作为一贯煎 Q-Marker 选择的重要参考依据。

4.2 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

4.2.1 北沙参 其含有香豆素、聚炔、多糖、挥发油、氨基酸、木脂素、酚酸和微量元素等成分^[18]。其中以香豆素类化合物佛手柑内酯、伞形花内酯、欧前胡素、异欧前胡素、花椒毒素、补骨脂素和聚炔类

成分法卡林二醇、人参炔醇作为指标评价北沙参质量^[86-87],但伞形花内酯为伞形科植物主要成分,专属性不高,而欧前胡素、异欧前胡素、人参炔醇含量偏低,均不易作为北沙参的质量特征成分,综合分析香豆素类化合物佛手柑内酯、花椒毒素、补骨脂素和聚炔类化合物法卡林二醇可作为北沙参的特征成分。

4.2.2 麦冬 其含有甾体皂苷、黄酮和多糖等成分^[23-24]。鲁斯可皂苷元为麦冬在《中国药典》2020 年版中的质量评价指标^[88],研究表明甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬高异黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B 为麦冬标准汤剂质量标准的定量指标^[89-90]。因此,选择鲁斯可皂苷元、甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬高异黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B 作为麦冬的特有性成分较为适宜。

4.2.3 当归 其含有挥发油、香豆素类、黄酮类、多糖、氨基酸、有机酸类和苯酞类成分^[30-31]。挥发油中的藁本内酯、洋川芎内酯 I 和有机酸中的阿魏酸均为当归的主要有效成分^[33,36],而且阿魏酸为当归在《中国药典》2020 年版的质量评价指标成分^[88]。因此,藁本内酯、洋川芎内酯 I 和阿魏酸可作为当归的特征成分。

4.2.4 生地黄 其含有环烯醚萜类、紫罗兰酮类、苯乙醇类、三萜类、黄酮类、木脂素类和酚酸类成分^[42],其中环烯醚萜苷类成分包括梓醇、益母草苷、桃叶珊瑚苷、地黄苷 D 等,苯乙醇苷类成分包括毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等^[44-49]。研究发现环烯醚萜类和苯乙醇苷类属于生地黄特有成分^[42],且环烯醚萜类成分梓醇、地黄苷 D 为地黄在《中国药典》2020 年版的质量评价指标成分^[88],而毛蕊花糖苷为地黄在《中国药典》2015 年版的质量评价指标成分^[91]。因此,梓醇、地黄苷 D、毛蕊花糖苷可作为生地黄的特征成分。

4.2.5 枸杞子 其含有生物碱、多糖、氨基酸和维生素等化学成分^[52]。其中,甜菜碱为其他植物中较少见的成分,是枸杞子发挥药理作用的物质基础,也是药典记载的枸杞子含量测定指标成分^[88]。因此,甜菜碱可作为枸杞子的特有性成分。

4.2.6 川楝子 其含有挥发油、楝烷型三萜类、柠檬苦素类、酚酸类、木脂素类、黄酮类及甾体类等成分^[58]。三萜类是川楝子的主要活性成分,具有多种药理作用,其中川楝素的含量是判断川楝子等级

的主要理化指标之一^[58-59],也是《中国药典》2020 年版记载的川楝子含量测定指标成分^[88]。因此,可选择川楝素评价川楝子的质量。

4.3 基于成分有效性的 Q-Marker 预测分析

一贯煎具有滋阴疏肝之功效,现代药效可分为保肝和滋阴。研究表明,一贯煎中的香豆素类、有机酸类、挥发油类、多糖类和生物碱类成分对肝组织损伤均有一定的保护作用,调节肝脏功能从而保护肝脏,能够发挥一贯煎的保肝作用,而苷类成分可通过调节激素水平发挥滋阴的功效,从而缓解阴虚症状^[92-101]。

4.3.1 保肝 麦冬多糖^[92]、北沙参乙醇提取物^[93]对 CCl₄所致的大鼠急性肝损伤具有一定的保护作用,而北沙参佛手柑内酯对肝癌母细胞株具有明显的抑制作用^[94]。当归有机酸类成分阿魏酸能显著降低肝损伤小鼠血清中 ALT、AST、碱性磷酸酶等水平,减少炎症因子的释放,减轻肝细胞坏死^[95-96]。当归挥发油类成分藁本内酯能抑制促炎细胞因子的分泌,激活抗氧化反应元件调控基因的转录,改善肝脏病理状态,从而起到保护肝脏的作用^[97]。当归多糖、地黄寡糖和枸杞多糖可以改善肝脏氧化损伤,抑制肝脏炎症反应^[98-99]。刘彦飞等^[49]研究证实地黄活性成分红景天苷和异直蒴苷对肝损伤有明显保护作用。枸杞子生物碱类成分甜菜碱是保护肝脏的有效成分,改善肝脏内脂质和氧自由基的含量,调节肝功能状况,预防肝脏组织细胞的病变,对肝损伤具有修复作用,促进肝细胞再生,从而达到保护肝脏的作用^[100]。因此,可选择佛手柑内酯、阿魏酸、藁本内酯、当归多糖、地黄寡糖、红景天苷、异直蒴苷、枸杞多糖和甜菜碱作为一贯煎的 Q-Marker。

4.3.2 滋阴 地黄中苷类成分梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 和益母草苷可通过反馈调节激素水平缓解阴虚症状,从而达到清热滋阴的作用。因此,可选择梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 和益母草苷作为一贯煎的 Q-Marker^[101]。

4.4 基于复方配伍环境的 Q-Marker 预测分析

中药不同的复方配伍可以发挥不同的功效,诸药合用,七情配伍,从而起到不同的治疗作用。中药治病实质是以偏治偏,根据药性的偏向,对药物进行配伍,可以起到增强疗效、缓解偏性的作用。方中君药为生地黄的,补益肝肾,滋阴养血,体现滋水涵木之意。臣药为枸杞子、当归,滋阴养血柔肝;麦冬、北沙参育阴涵阳、滋养肺阴,养金制木。又

佐少量川楝子,疏肝止痛。诸药合用,肝体得养,肝气得舒,诸症可解^[72]。

研究发现,生地黄的麦冬配伍可使梓醇含量提高,其机制推测为生地黄的麦冬共同作用下,麦冬皂苷类成分有利于梓醇的煎出^[102]。研究表明,北沙参-麦冬配伍给药可以提高佛手柑内酯、异茴芹内酯、补骨脂素、欧前胡素、麦冬皂苷 D 和甲基麦冬高异黄酮 A 的生物利用度,影响佛手柑内酯、异茴芹内酯和补骨脂素的体内过程,减慢甲基麦冬二氢高异黄酮 A 和甲基麦冬二氢高异黄酮 B 的吸收^[102]。北沙参-麦冬配伍后总香豆素类含量下降,总麦冬甙体皂苷类、总麦冬高异黄酮类含量上升^[103]。

综合推测,梓醇、佛手柑内酯、异茴芹内酯、补骨脂素、欧前胡素、麦冬皂苷 D 和甲基麦冬高异黄酮 A 可作为一贯煎 Q-Marker 的预测参考。

4.5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

赵青舟等^[16]建立了一贯煎高效液相色谱特征图谱,确定阿魏酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、香草酸、补骨脂素和槲皮素为一贯煎特征成分,可应用于定性分析。

《中国药典》2020 年版规定的麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子含量测定的指标成分分别为鲁斯可皂苷元、阿魏酸、梓醇、地黄苷 D、甜菜碱、川楝素^[88]。北沙参药材常以花椒毒素、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素为测定指标^[11]。麦冬药材常以甲基麦冬高异黄酮、甲基麦冬黄烷酮为质量评价指标。当归药材常以阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 I 为测定指标。生地黄药材常以梓醇、地黄苷 D、桃叶珊瑚苷和毛蕊花糖苷作为质量评价指标。枸杞子药材和川楝子药材分别以甜菜碱和川楝素为质量评价指标。

综上所述,基于 Q-Marker 的概念和“五原则”,一贯煎中的花椒毒素、佛手柑内酯、补骨脂素、法卡林二醇、甲基麦冬高异黄酮 A、甲基麦冬高异黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B、鲁斯可皂苷元、阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 I、甜菜碱、梓醇、地黄苷 D、毛蕊花糖苷、川楝素等成分,可以作为一贯煎的 Q-Marker (表 2、图 2)。

5 结语及展望

经典名方一贯煎自清代一直沿用至今,具有充分的安全性和有效性。其功效为滋阴疏肝,主治肝阴不足、血燥气郁证,胸脘胁痛、吞酸吐苦、咽干口燥、舌红少津、脉细弦,亦治疝气瘕聚。临床上

表 2 一贯煎的 Q-Markers 信息

Table 2 Q-Marker information of Yiguan Decoction

序号	Q-Marker	分子式	相对分子质量	药材
1	花椒毒素	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.19	北沙参
2	佛手柑内酯	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.19	北沙参
3	补骨脂素	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.19	北沙参
4	法卡林二醇	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.19	北沙参
5	甲基麦冬高异黄酮 A	C ₁₉ H ₁₆ O ₆	340.10	麦冬
6	甲基麦冬高异黄酮 B	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	326.12	麦冬
7	甲基麦冬黄酮 A	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	342.11	麦冬
8	甲基麦冬黄酮 B	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328.13	麦冬
9	鲁斯可皂苷元	C ₂₇ H ₄₂ O ₄	430.63	麦冬
10	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	196.18	当归、北沙参
11	洋川芎内酯 I	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	224.26	当归
12	藁本内酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190.24	当归
13	甜菜碱	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂	117.15	枸杞子
14	梓醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	362.33	生地黄
15	地黄苷 D	C ₂₇ H ₄₂ O ₂₀	686.61	生地黄
16	毛蕊花糖苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	624.59	生地黄
17	川楝素	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₁	574.63	川楝子

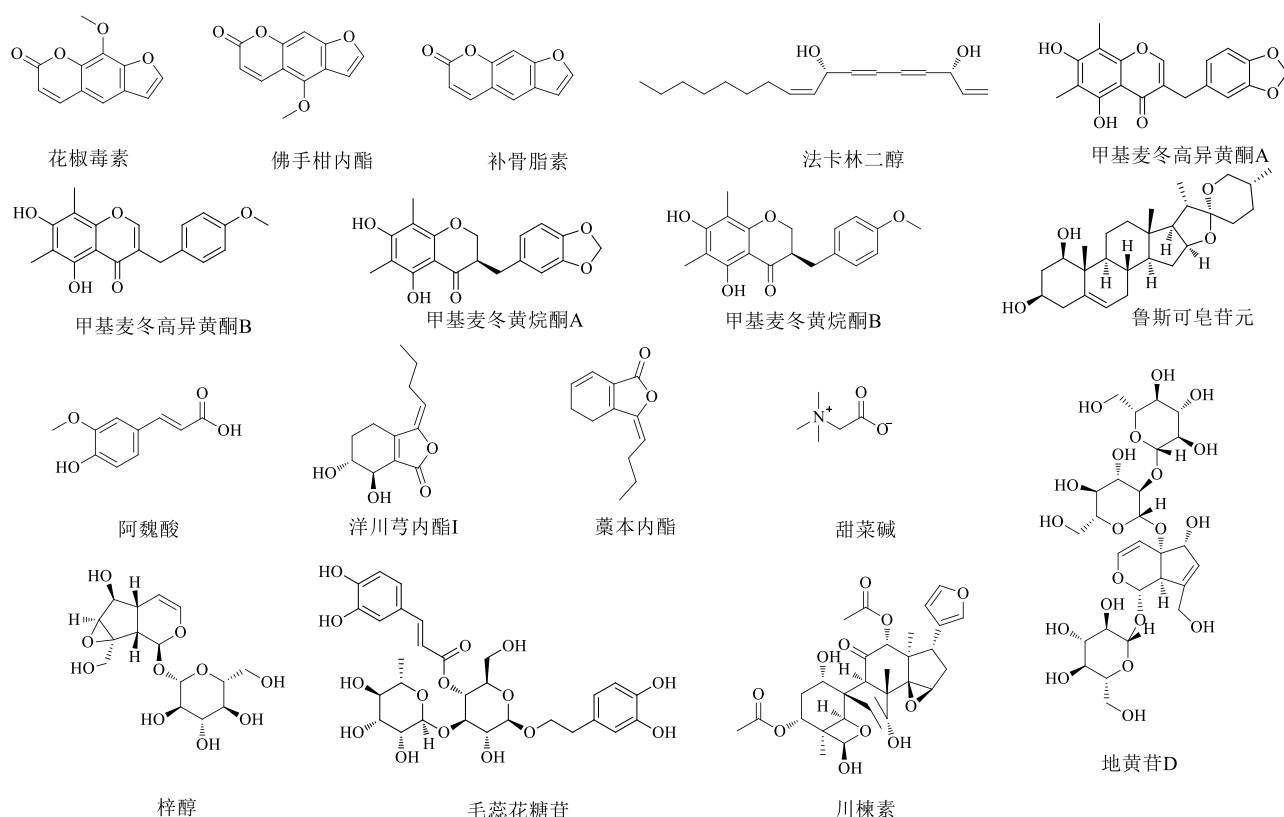


图 2 一贯煎 Q-Markers 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of Q-Markers of Yiguan Decoction

常将其随证加减或与其他药物联用,应用广泛。一贯煎是国家认定且关键信息明确的经典名方,具备了在现代制药工业体系生产制备的基本要素。经典名方开发的核心是建立基于古代制法的基准样品,以承载古代经典名方的有效性、安全性,现代制剂的质量应与基准样品的质量基本一致,因此需要建立一套现代质量评价体系对生产过程进行质量控制。由于中药制剂成分复杂,关于一贯煎的整体化学成分研究偏少,还未见其药动力学的报道。因此,本文综述了一贯煎的历史沿革、处方及单味药材的化学成分、主要药理作用,并根据 Q-Marker 的“五原则”对一贯煎的 Q-Marker 进行预测分析,希望能为该方基准样品的研究和质量评价体系的建立提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-13). <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [2] 国家中医药管理局, 国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2020-11-10) <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.
- [3] 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.
- [4] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, *et al.* Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [5] 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
- [6] 魏之琇. 续名医类案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 602.
- [7] 王孟英. 王孟英医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 873.
- [8] 陆以湉. 冷庐医话 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 117.
- [9] 吴杖仙. 医方聚度 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 41.
- [10] 何廉臣. 重订广温热论 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2005: 225-226.
- [11] 张山雷. 中风斟论 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2005: 103, 149-150.
- [12] 张山雷. 本草正义 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2006: 337.
- [13] 沈尧封. 沈氏女科辑要笺正: 二卷 [M]. 新 1 版. 上海: 上海卫生出版社, 1958: 40.
- [14] 王道瑞, 薛钜夫, 祝肇刚. 祝谌予临证用方选粹 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 183.
- [15] 李冀. 方剂学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 140.
- [16] 赵青舟, 刘文兰, 曹丽. 中药复方一贯煎 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 51-54.
- [17] 杨福燕, 许如玲, 钮炜, 等. 经典名方一贯煎标准煎液 UPLC-Q-TOF-MS 化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2134-2147.
- [18] 王晓琴, 苏柯萌. 北沙参化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 466-474.
- [19] Yuan Z, Tezuka Y, Fan W, *et al.* Constituents of the underground parts of *Glehnia littoralis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(1): 73-77.
- [20] 王红娟, 王亮, 苏本正, 等. 北沙参挥发性成分的 GC-MS 分析 [J]. 齐鲁药事, 2010, 29(2): 80-81.
- [21] 张艺馨, 卢小玲, 刘小宇. 北沙参中挥发油成分的鉴定 [J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(11): 1271-1275.
- [22] 任浩娜. 中药北沙参多糖与单糖组成和含量测定方法研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [23] 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.
- [24] 迟宇昊, 李暘, 申远. 麦冬化学成分及药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(2): 189-192.
- [25] 程志红, 吴弢, 余伯阳, 等. 短葶山麦冬化学成分的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(6): 823-826.
- [26] 朱永新, 严克东, 涂国土. 麦冬中高异黄酮的分离与鉴定 [J]. 药学报, 1987, 22(9): 679-684.
- [27] 张璐欣, 周学谦, 李德坤, 等. 麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 279-284.
- [28] 张存兰. 麦冬挥发油成分的提取与 GC-MS 分析 [J]. 食品工业科技, 2010, 31(1): 149-150.
- [29] 吴洪伟, 吴岳滨, 吴观健, 等. 超临界 CO₂ 萃取麦冬挥发油的 GC-MS 分析 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7): 102-105.
- [30] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 127.
- [31] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [32] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [33] 刘露丝, 彭成, 熊亮. 当归苯酚类化合物的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(5): 958-962.
- [34] 刘妍如, 唐志书, 宋忠兴, 等. 以药效成分群-活性-功效关联作用筛选当归质量标志物 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2626-2637.

- [35] 冯学花, 梁肖蕾. 当归化学成分与药理作用的研究进展 [J]. 广州化工, 2012, 40(22): 16-18.
- [36] 王冬梅, 贾正平, 马志刚. 气相色谱-质谱联用分析甘肃岷当归挥发油成分 [J]. 兰州医学院学报, 2002, 28(3): 44-45.
- [37] 蒋庭玉. 拐芹当归化学成分研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [38] 蒋伟, 王长虹, 王峥涛. 当归水溶性成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 101-103.
- [39] 戴兴德, 王芳. 不同产地当归中氨基酸含量的测定 [J]. 卫生职业教育, 2012, 30(7): 118-119.
- [40] Zhu S Q, Guo S, Duan J N, *et al.* UHPLC-TQ-MS coupled with multivariate statistical analysis to characterize nucleosides, nucleobases and amino acids in *Angelicae Sinensis Radix* obtained by different drying methods [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 918.
- [41] Zhou S Y, Zhang B L, Liu X Y, *et al.* A new natural *Angelica* polysaccharide based colon-specific drug delivery system [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(12): 4756-4768.
- [42] 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.
- [43] 张艳萍, 俞远志, 张虹. 气相色谱分析生地黄多糖的单糖组成及其含量 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 419-422.
- [44] Oshio H, Inouye H. Iridoid glycosides of *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(1): 133-138.
- [45] Liu Y F, Liang D, Luo H, *et al.* Hepatoprotective iridoid glycosides from the roots of *Rehmannia glutinosa* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(9): 1625-1631.
- [46] Morota T, Sasaki H, Nishimura H, *et al.* Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(8): 2149-2153.
- [47] 刘彦飞. 地黄活性物质与功能研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [48] Sasaki H, Nishimura H, Morota T, *et al.* Immunosuppressive principles of *Rehmannia glutinosa* var. *hueichingensis* [J]. *Planta Med*, 1989, 55(5): 458-462.
- [49] 刘彦飞, 梁东, 罗桓, 等. 地黄的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 16-22.
- [50] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 218-228.
- [51] 张艳丽, 冯志毅, 郑晓珂, 等. 地黄叶的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(1): 15-21.
- [52] 宋艳梅, 张启立, 崔治家, 等. 枸杞子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 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 206-213.
- [53] 何晋浙, 胡飞华, 孙培龙, 等. 枸杞多糖结构及其单糖组分的分析研究 [J]. 食品与发酵工业, 2008, 34(5): 48-50.
- [54] 逯海龙, 刘仕丽, 苏亚伦, 等. 宁夏枸杞子化学成分的研究 [J]. 解放军药理学学报, 2012, 28(6): 475-476.
- [55] Altintas A, Kosar M, Kirimer N, *et al.* Composition of the essential oils of *Lycium barbarum* and *L. ruthenicum* fruits [J]. *Chem Nat Compd*, 2006, 42(1): 24-25.
- [56] 楼舒婷. 黑果枸杞的活性成分和挥发性组分研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [57] Cherouana S, Touil A, Rhouati S. Two flavonoid glycosides from *Lycium arabicum* [J]. *Chem Nat Compd*, 2013, 49(5): 930-931.
- [58] 李海波, 马森菊, 石丹枫, 等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 4059-4074.
- [59] 周英, 王慧娟, 郭东贵, 等. 川楝子化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1421-1423.
- [60] 张琼, 李青山, 梁敬钰, 等. 川楝子中的柠檬苦素成分研究 [J]. 药学学报, 2010, 45(4): 475-478.
- [61] 李丰, 朱训, 陈敏, 等. 川楝子化学成分研究 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 910-912.
- [62] 宋先亮, 张嘉. 川楝子黄酮类化合物成分分析 [J]. 林产化学与工业, 2011, 31(1): 101-104.
- [63] 陈敏, 胡芳, 李丰, 等. 川楝子化学成分研究(III) [J]. 中药材, 2011, 34(12): 1879-1881.
- [64] 孙毅坤, 雷海民, 魏宁漪, 等. 川楝子挥发油化学成分 GC-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(5): 475-476.
- [65] 谢帆, 张勉, 张朝凤, 等. 川楝子的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(14): 1066-1069.
- [66] 郑嘉琦, 张定棋, 简迅, 等. 经典名方一贯煎治疗慢性肝病的临床与基础研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(6): 96-100.
- [67] 高天曙, 李燕红, 李芳. 一贯煎抗肝纤维化的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2560-2562.
- [68] 李汶航, 张睿, 崔欣怡, 等. 一贯煎联合骨髓间充质干细胞调控 RhoA/ROCK1 通路抑制大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2563-2568.
- [69] 高思琦, 肖准, 王晓柠, 等. 一贯煎对急性肝窦阻塞综合征大鼠模型的干预作用及其部分效应机制 [J]. 环球中医药, 2021, 14(9): 1566-1572.
- [70] 邱丰俊, 李杜, 朱一唯, 等. 基于 RNA-seq 转录组学分析一贯煎对酒精性脂肪性肝病小鼠 TGFBR2 受体表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 42-49.
- [71] 郭敏, 刘真, 张丽慧, 等. 一贯煎对大鼠肝星状细胞雌激素受体的影响 [J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 20-24.
- [72] 徐静, 卢贺起, 李淑莉, 等. 一贯煎临床与实验研究新进展 [J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(7): 61-64.
- [73] 谢斌, 陈谦峰, 余功, 等. 一贯煎对肝癌 EGFR 信号通路及其下游侵袭转移相关蛋白表达的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(10): 1824-1827.
- [74] 谢斌, 饶斌, 余功, 等. 一贯煎单用及与化疗联用对荷 H₂₂ 肝癌小鼠 MMP9 和 NF- κ B 蛋白表达的影响 [J]. 江

- 西中医药大学学报, 2015, 27(6): 60-62.
- [75] 谢斌, 余功, 饶斌, 等. 一贯煎与环磷酰胺联用对肝癌 VEGF 及 VEGFR2 蛋白表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2102-2104.
- [76] 李林, 王竹立, 刘芭, 等. 一贯煎抗无水乙醇性胃黏膜损伤的作用 [J]. 华人消化杂志, 1998(6): 519-520.
- [77] 邱志洁, 伊春锦, 李新民, 等. 一贯煎加减对慢性萎缩性胃炎 IL-12 和 TNF- α 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 248-250.
- [78] 褚雪菲, 刘道龙, 韩广明. 芍药甘草汤合一贯煎加减治疗慢性萎缩性胃炎胃阴不足证的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 107-112.
- [79] 靳风云, 陈永祥, 王和生, 等. 一贯煎中多糖对小鼠 SOD 活性及 LPO 含量的影响 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(5): 15-16.
- [80] 徐静, 刘超, 李淑莉, 等. 一贯煎及加减方调节小鼠运动疲劳的方证相应实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1543-1546.
- [81] 王丽哲, 刘延东, 王萌嘉, 等. 针刺联合一贯煎治疗糖尿病合并抑郁症的临床研究 [J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 53-56.
- [82] 杨梦蝶, 蔡菲菲, 武容, 等. 一贯煎“异病同治”的网络药理学分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(12): 1912-1919.
- [83] 吴茵, 魏欣, 孙源, 等. 沙参麦冬汤中 3 种有效成分血药浓度的 UPLC-MS/MS 测定及药动学研究 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1428-1433.
- [84] 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.
- [85] 刘傲雪. 基于序贯代谢的当归补血汤质控成分遴选研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [86] 冯子晋, 卢小玲, 张建鹏, 等. 北沙参中香豆素类与聚炔类成分的含量测定研究 [J]. 中国海洋药物, 2014, 33(3): 20-26.
- [87] 李彩峰, 伊乐泰, 李旻辉. 北沙参化学成分及影响因素研究进展 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1697-1701.
- [88] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 44, 129, 139, 162, 260.
- [89] 郭俊林, 邵青, 吴琳琳, 等. 麦冬标准汤剂的质量标准研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1572-1576.
- [90] 姜醒, 王兴焱, 张春蕾, 等. 麦冬中具有生物活性的高异黄酮类化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(4): 491-495.
- [91] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 124.
- [92] 曹科峰, 黄兵兵, 杨帆. 麦冬多糖对 CC1₄ 诱导的急性肝损伤的保护作用及其作用机制研究 [J]. 中医药导报, 2015, 21(14): 25-28.
- [93] 金香男, 郑明显. 北沙参乙醇提取物对四氯化碳诱导急性肝损伤的保护作用 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(6): 828-829.
- [94] 张瑞娟, 景永帅, 张丹参. 北沙参多糖提取工艺优化、抗氧化活性及对 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 473-474.
- [95] 钟正灵, 张飞, 江玉华, 等. 阿魏酸对急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(12): 1335-1339.
- [96] Roghani M, Kalantari H, Khodayar M J, *et al.* Alleviation of liver dysfunction, oxidative stress and inflammation underlies the protective effect of ferulic acid in methotrexate-induced hepatotoxicity [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1933-1941.
- [97] Li J, Hua Y L, Ji P, *et al.* Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1881-1890.
- [98] Li C F, Liu S M, Zheng J, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharide (ASP) attenuates diosbulbin-B (DB)-induced hepatotoxicity through activating the MEK/ERK pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3516-3524.
- [99] Zhang R J, Zhao Y, Sun Y F, *et al.* Isolation, characterization, and hepatoprotective effects of the raffinose family oligosaccharides from *Rehmannia glutinosa* Libosch [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(32): 7786-7793.
- [100] Xu Z, Xie M, Lu L. Effect of betaine on alcoholic fatty liver in alcohol-fed rat [J]. *Chin Hepatol*, 2006, 11(3): 163-166.
- [101] 王慧森, 刘明, 梁瑞峰, 等. 基于 HPLC-PDA 及滋阴作用的地黄苷类提取物工艺优选 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2053-2056.
- [102] 高萌. 北沙参-麦冬配伍体内外化学成分研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [103] 王双. 北沙参在大鼠体内代谢物的鉴定与北沙参-麦冬配伍的药物动力学研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

[责任编辑 崔艳丽]