当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物（Q-Marker）的预测分析

王明慧[1]，马　飞[2]，田崇娅[1]，丁语晨[3]，徐园园[1]，王加锋[4]，魏永利[2*]，辛义周[2*]

1. 山东中医药大学药学院，山东 济南　250355
2. 山东中医药大学附属医院 国家中医药管理局中药制剂三级实验室，山东 济南　250011
3. 济宁医学院药学院，山东 日照　276826
4. 山东中医药大学中医学院，山东 济南　250355

摘　要：当归四逆汤（Danggui Sini Decoction，DSD）是治疗血虚寒厥证的代表方剂，具有温经散寒、养血通脉等功效，临床多用于治疗冠心病、心绞痛、雷诺氏征、糖尿病周围神经病变、痛经、膝骨关节炎等疾病。在对 DSD 化学成分、药理作用和临床应用研究进展进行综述的基础上，依据中药质量标志物（quality marker，Q-Marker）“五原则”对其 Q-Marker 进行预测分析。结果提示阿魏酸、藁本内酯、肉桂酸、桂皮醛、芍药苷、芍药内酯苷、甘草苷、甘草酸和细辛脂素可作为 DSD 的 Q-Marker，为 DSD 及其相关制剂的质量控制等后续研究提供参考。

关键词：当归四逆汤；质量标志物；阿魏酸；藁本内酯；肉桂酸；桂皮醛；芍药苷；芍药内酯苷；甘草苷；甘草酸；细辛脂素

中图分类号：R283.661　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)03 - 0991 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.033

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Danggui Sini Decoction and predictive analysis of its quality marker (Q-Marker)

WANG Ming-hui[1], MA Fei[2], TIAN Chong-ya[1], DING Yu-chen[3], XU Yuan-yuan[1], WANG Jia-feng[4], WEI Yong-li[2], XIN Yi-zhou[2]

1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. Grade Three Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China
3. College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China
4. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Danggui Sini Decoction (当归四逆汤, DSD) is a representative prescription in treatment of blood deficiency and cold syncope, which has the effects of warming meridians and dispelling cold, nourishing blood and promoting pulse. It is often used in clinical practice to treat coronary heart disease, angina pectoris, Raynaud’s phenomenon, diabetic peripheral neuropathy, dysmenorrhea, knee osteoarthritis, etc. Based on research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of DSD, its Q-marker was predicted and analyzed according to the “five principles” of traditional Chinese medicine quality marker (Q-Marker). The results suggested that ferulic acid, ligustilide, cinnamic acid, cinnamal dehyde, paeoniflorin, albiforin, liquirtin, glycyrrhizic acid and asarinin could be used as Q-Markers of DSD, which provide reference for the follow-up research on quality control of DSD and related preparations.

Key words: Danggui Sini Decoction; Q-Marker; ferulic acid; ligustilide; cinnamic acid; cinnamal dehyde; paeoniflorin; albiflorin; liquiritin; glycyrrhizic acid; asarinin

收稿日期：2022-08-18

基金项目：国家中医药管理局公益性行业专项“中药炮制技术传承基地”建设项目；山东省中医药科技发展计划项目（2019-0074）；山东省研究生教育质量提升计划项目（SDYKC21047）；齐鲁医派中医学术流派传承项目（齐鲁道地药材炮制存性特色技术）

作者简介：王明慧（1998—），女，硕士研究生，研究方向为药剂学。E-mail: 1216866910@qq.com

***通信作者：**辛义周，男，主任药师，硕士生导师，研究方向为天然药物活性成分与质量控制。E-mail: xyz01010101@163.com

魏永利，男，副主任药师，硕士，研究方向为中药质控与评价、中药临方炮制与炮制机制。E-mail: weiyongli@sdutcm.edu.cn

当归四逆汤（Danggui Sini Decoction，DSD）始载于东汉张仲景的《伤寒论》，是 2018 年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录（第一批）》的经典名方之一，原方为“当归三两，桂枝三两（去皮），芍药三两，细辛三两，大枣二十五枚（擘），通草二两，甘草二两（炙）”。作为有名的温里剂，该方可用于血虚寒凝兼血瘀津停所致的各类痹证，现代临床多用于治疗冠心病、糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy，DPN）、雷诺氏征、痛经、冻疮等疾病，其临床疗效显著，开发前景良好。方中当归甘温，主入肝经，养血活血以补虚；桂枝辛温，温经散寒以通脉，共为君药。细辛温经散寒，增桂枝温通之力；白芍养血和营，既助当归补益营血，又配桂枝以和阴阳，共为臣药。通草通利经脉以畅血行；大枣、甘草益气健脾，又养血补虚，皆为佐药。甘草兼调药而为使药之用，全方共奏温经散寒、养血通脉之效。

质量标志物（quality marker，Q-Marker）由刘昌孝院士[1-3]最早提出，主张从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、处方配伍环境、成分可测性 5 个方面对中药及复方制剂的质控指标进行综合预测分析。近年来，国内外学者对 DSD 的研究逐渐深入，但尚未建立起行之有效的质控标准。故本文通过对 DSD 化学成分、药理作用和临床应用的研究进展进行综述，结合 Q-Marker“五原则”对其 Q-Marker 进行预测分析，以期为 DSD 及相关制剂的质量控制等后续研究提供参考。

1　化学成分

中药复方具有多成分、多靶点、综合作用的特点，其药效物质成分复杂，寻找能够全面反映复方质量的客观评价方法是关键。目前已有针对 DSD 整体化学成分的相关研究，但基础较为薄弱，研究方法主要集中在采用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography，HPLC）测定其中含量较高的活性物质，指标较为单一。研究表明，DSD 主要含有酸类及其苷类、单萜苷类、黄酮类、三萜皂苷类、挥发油类、氨基酸类、核苷类等有效成分[4-9]，见表 1。DSD 中可能还含有 cinnamophilin、*L*-细辛脂素、*L*-芝麻脂素、aketrilignoside A、aketrilignoside B 等[10]木脂素；格里西轮、isotrifoliol、甘草酚、glycyrurol 等[11]香豆素和 ASP、APF、CASP30、AASP、APS-2II 等[12-14]多糖类物质。

表 1　DSD 中的化合物信息

Table 1　Compounds information of DSD

化合物类型	化合物名称
酸类及其苷类	没食子酸、原儿茶酸、绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸、阿魏酸酯、香草酸、没食子酰蔗糖、柠檬酸、肉桂酸、2-甲氧基肉桂酸、苯甲酸、香豆基棕榈酸、亚麻酸
单萜苷类	芍药苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、没食子酰芍药苷、芍药苷亚硫酸酯、牡丹皮苷 A、牡丹皮苷 I、白芍苷 R3
黄酮类	儿茶素、甘草苷、4-*O*-芹糖甘草苷、glycyrrhizin-4′-celestin、甘草素、柚皮素、樱桃素、异甘草苷、异甘草素、芹糖甘草苷、芹糖异甘草苷、新甘草苷、山柰苷、甘草宁、kanzonol P
三萜皂苷类	樱桃苷（柚皮素-7-*O*-葡萄糖苷）、yunganoside K2、甘草皂苷 A3、乌拉尔甘草皂苷 C、甘草酸、4′-*O*-芹糖-7-葡萄糖甘草苷
挥发油类	桂皮醛、*Z*-β-金合欢烯、甲氧基桂皮醛、2-甲氧基桂皮醛、4-甲氧基桂皮醛、桂皮醇、藁本内酯、丁基苯酞、当归内酯、香芹酮
氨基酸类	*L*-色氨酸、*N*-(1-脱氧基-*D*-果糖-ly)-*L*-焦谷氨酸、精氨酸、环四（异）亮氨酸、环五（异）亮氨酸、环六（异）亮氨酸、环七（异）亮氨酸
核苷类	腺苷、鸟苷、环磷腺苷

2　药理作用

2.1　抗凝及抗血栓形成

高凝血状态易导致各种血栓性疾病的发生，研究表明，DSD 能抑制血小板聚集、延长凝血酶时间、舒张血管、增加血流量、降低全血黏度及改善血液循环，从而起到抗凝、抗血栓形成的作用，这可能也是本方治疗寒凝血瘀的药理基础之一。其中藁本内酯、氧化芍药苷、甘草宁、白芍苷 R3 等成分可作为潜在的直接凝血酶抑制剂[9]。动脉硬化闭塞症（arteriosclerosis obliterans，ASO）与血管平滑肌细胞

（vascular smooth muscle cell，VSMC）的增殖有关，樊凯芳等[15-17]揭示了 DSD 防治 ASO 的作用机制，提示其通过抑制原位癌基因 *c-Myc*、蛋白激酶 1 的表达，进而抑制了 VSMC 的增殖和迁移。DSD 能通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶（phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase/protein kinase B/endothelial nitric oxide synthase，PI3K/Akt/eNOS）通路保护缺氧引发的胰岛内皮细胞功能紊乱，改善缺氧条件下胰岛微血管和微循环功能障碍[18]。有学者研究了 DSD 对血瘀证大鼠血液流变学的影响，结果表明 DSD 可显著降低大鼠的全血黏度和红细胞聚集指数[19-20]。DSD 还能抑制血瘀证 DPN 大鼠水通道蛋白 1（aquaporin 1，AQP1）的表达，减轻坐骨神经水肿，改善血行不畅，有效干预组织血瘀水停[21]。

2.2 抗炎镇痛

DSD 多通过调节炎症因子水平，降低炎症细胞数量[22]，抑制炎症反应，对各种炎症模型均有一定的治疗作用[23-24]。魏慧玲等[25]研究发现 DSD 能够通过降低 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）蛋白的表达进而抑制炎症因子白细胞介素-16（interleukin-16，IL-16）、IL-10、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的产生来发挥抗炎作用。施岚尔等[26]基于网络药理学研究了 DSD 治疗 2 型糖尿病的作用机制，从中发现 DSD 中关键化合物如槲皮素、山柰酚等能与多个靶点蛋白结合，通过降低血糖浓度来抑制炎症反应等作用。

DSD 通过抑制脊髓炎症过程和胶质细胞增生来减轻多种因素引起的神经病理性疼痛，且镇痛作用呈剂量相关性。研究表明，DSD 能减轻坐骨神经慢性压迫损伤（chronic constriction injury，CCI）模型大鼠和 DPN 大鼠的神经病理性疼痛，而不干扰正常的疼痛反应，其镇痛机制可能与抑制 NF-κB p65 和促炎因子（TNF-α、IL-1β 和 IL-6）的表达有关[27]。DSD 还可通过下调瞬时受体电位 M8（transient receptor potential M8，TRPM8）、TRPA1、TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 蛋白表达缓解 CCI 模型大鼠的机械性痛觉过敏、热痛觉过敏和冷痛觉过敏[28]。

2.3 解痉

研究表明，痛经与子宫平滑肌痉挛有关，舒张子宫平滑肌，可有效治疗原发性痛经[29]。来庆勤等[30]发现加味 DSD 能抑制大鼠离体子宫肌条的收缩幅度和频率，缓解缩宫素引起的子宫痉挛，从而治疗痛经。还有学者认为，DSD 通过降低前列腺素 $F_{2\alpha}$/前列腺素 E_2（prostaglandin $F_{2\alpha}$/prostaglandin E_2，$PGF_{2\alpha}/PGE_2$）值，解除平滑肌收缩痉挛，缓解其缺血、缺氧状态，改善痛经[31]。朱英等[32]采用大鼠注射苯甲酸雌二醇和催产素建立痛经模型，对隔药灸前后大鼠扭体反应及差异性代谢物进行测定，结果显示隔 DSD 药粉灸神阙穴可延长大鼠扭体潜伏期，减少扭体次数，同时鉴定出 4 种潜在的生物标志物。其中羟脯氨酸经谷胱甘肽代谢通道代谢后含量上升，增加了胶原蛋白的合成，有效修复受损的子宫内膜平滑肌，缓解子宫平滑肌痉挛。

2.4 提高神经传导速度

DPN 作为一种复杂的进行性神经功能障碍，属于糖尿病的常见并发症，临床表现为疼痛和感觉异常[33]。DSD 能改善感觉和运动神经元传导功能，提高神经传导速度，发挥周围神经保护作用。程思宇等[34]研究发现 DSD 能显著提高 DPN 模型大鼠的坐骨神经传导速度，并下调 NF-κB 蛋白和 mRNA 表达水平，保护神经细胞。胡文梅等[35]以 miR-210、缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）为指标，探讨 DSD 干预 DPN 的作用机制，结果表明 DSD 能明显提高坐骨神经传导速度，通过调控 HIF-1α-miR-210-VEGF 通路，保护大鼠坐骨神经。

2.5 其他

DSD 还具有抗氧化、抗肿瘤、心肌保护、免疫调节、调节脂质代谢等作用。研究发现 DSD 可以诱导胃癌细胞周期停滞和细胞凋亡来抑制细胞增殖，并推测洋川芎内酯 G 和阿魏酸可能通过抑制 Akt/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK）/p53 信号通路，发挥抗肿瘤作用[36]。炎性反应、免疫抑制因素可能导致不孕，DSD 加吴茱萸生姜汤通过调控高迁移率族蛋白 B1 和自噬蛋白 Beclin-1 的表达，抑制免疫球蛋白 G（immune globulin G，IgG）释放多种免疫抗体，进而干预不孕症大鼠炎性反应过程[37]。刘闽夷[38]研究表明 DSD 能显著改善 DPN 周围神经髓鞘异常，发现其作用机制与提高施万细胞中脂肪酸合酶（fatty acid synthase，FASN）蛋白表达，从而促进脂肪酸合成有关。

3 临床应用

温经散寒、养血通脉是 DSD 的传统功效，可用

于血虚寒凝经脉诸证。DSD 在临床上辨证施治，基于中医“整体观念”“内外同治”“标本兼治”等原则[39]，经加减化裁联合西医常规基础治疗、针灸、推拿等方法，广泛应用于内科、外骨科、妇产科、皮肤科、前列腺和儿科疾病等，疗效确切。

3.1 内科疾病

DSD 作为经典名方一直沿用至今，涉及到各科领域，尤其内科，可治疗心血管、神经科、风湿科、消化科和呼吸科疾病等[40]。袁琪旻[41]将冠心病不稳定型心绞痛的患者作为研究对象观察 DSD 治疗冠心病的临床疗效。治疗组采用西医常规基础治疗结合 DSD 治疗，而对照组只选择抗血小板凝集等西医常规基础疗法，结果显示治疗组可有效改善相关症状体征，心电图较前好转，减少了硝酸甘油服用频率，疗效及安全性都值得肯定。程丰燕[42]选择 80 例患有 DPN 的患者为研究对象，研究肾气丸合 DSD 治疗 DPN 的临床疗效，随机均分成治疗组和对照组（甲钴胺片），结果得出治疗组与对照组的总有效率分别为 90%、62.5%，表明肾气丸合 DSD 治疗 DPN 的疗效较西药组好。戴凤翔等[43]研究表明 DSD 联合灸法治疗可以有效改善类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者关节肿痛、晨僵症状以及类风湿性因子、血沉、C-反应蛋白水平，控制 RA 主要临床症状及体征。

3.2 外骨科疾病

骨伤科疾病多由肝肾亏虚、血不荣筋或外感风寒湿邪所致。DSD 补益气血、通经活络，治疗膝骨性关节炎、腰椎间盘突出、颈椎病等外骨科疾病疗效甚佳。戴政[44]将 44 例膝骨性关节炎患者随机分为观察组、对照组，前者予以加味 DSD 治疗，后者予以塞来昔布胶囊治疗，观察 2 组疗效及患者各项指标的变化情况。结果发现观察组患者治疗后膝关节疼痛 VAS 评分、各项临床症状评分均比对照组更低，提示加味 DSD 有助于提升膝骨性关节炎的治疗效果。林浩[45]用中西医结合的方法治疗腰椎间盘突出症，将患有该病的 94 例患者随机均分为 2 组，对照组采用西医常规疗法，观察组在此基础上给予 DSD。结果发现观察组患者组胺、5-羟色胺、IL-6、IL-1β 水平较对照组明显降低，VAS 评分明显优于对照组，提示中西医结合疗法更有利于治疗腰椎间盘突出症。徐军等[46]研究发现，蜡艾无烟灸辅助 DSD 能够明显降低风寒痹阻型颈椎病患者的血清疼痛介质水平，改善患者血液流变学和颈部疼痛。

3.3 妇产科疾病

《伤寒论》明确了 DSD 温经散寒、祛瘀止痛的作用，其方剂中含有多味养血通经的中药，在寒湿凝滞引发的诸多妇科血瘀疾病的治疗中发挥显著作用。李美[47]为寻求治疗寒湿凝滞证原发性痛经有效、安全的方法，将患有该病的 60 名患者随机均分为治疗组和对照组，治疗组 *po* DSD 加减联合特定电磁波治疗仪，对照组 *po* 布洛芬缓释胶囊。结果显示治疗组总有效率为 93.33%，明显高于对照组的 73.33%。白瑞[48]研究 DSD 加减治疗子宫内膜异位症寒凝血瘀型的临床疗效，结果发现 DSD 治疗组较对照组（孕三烯酮）能显著提高临床治疗总有效率，减少感染率且安全性较高。严德铨[49]采用 DSD 治疗慢性盆腔炎患者，临床症状得到有效改善，结果表明慢性盆腔炎应用 DSD 治疗较使用抗生素疗效确切，安全可靠。

3.4 其他

DSD 还可用于皮肤科疾病、前列腺疾病、儿科疾病等。祝华等[50]对 DSD 联合咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的临床疗效进行了研究，经 2 个月周期治疗后发现，联合治疗的观察组临床总有效率（96.67%）优于单用化学药的对照组（82.76%），差异具有统计学意义（$P<0.05$）。王宝宝等[51]用 DSD 治疗老年经尿道前列腺电切术后寒战，研究发现 DSD 能有效改善中医证候疗效和寒战临床症状。吴桂英等[52]发现应用 DSD 贴敷膏治疗小儿静脉补钾所致疼痛疗效明显优于山莨菪碱湿敷，表明外用 DSD 膏剂可有效减轻患儿疼痛，值得临床推广。

4 Q-Marker 预测分析

为提升我国中药饮片及其产品的质量，健全以《中国药典》为核心的国家药品标准体系，刘昌孝院士[1]于 2016 年提出了中药 Q-Marker 的新概念。中药 Q-Marker 从概念到理论的发展过程中，得到了全国中药科研与产业界的高度重视，本文基于 Q-Marker“五原则”要求，对 DSD 相关文献进行系统整理与分析，从而预测 DSD 的 Q-Marker，具体研究路径见图 1。

4.1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

以 DSD 中药物“当归”“肉桂”“白芍”“细辛”“甘草”“木通”“大枣”为关键词，检索中药系统药理学数据库与分析平台，结果得到 DSD 中有 958 个成分，其中当归 125 个、肉桂 100 个、白芍 85 个、

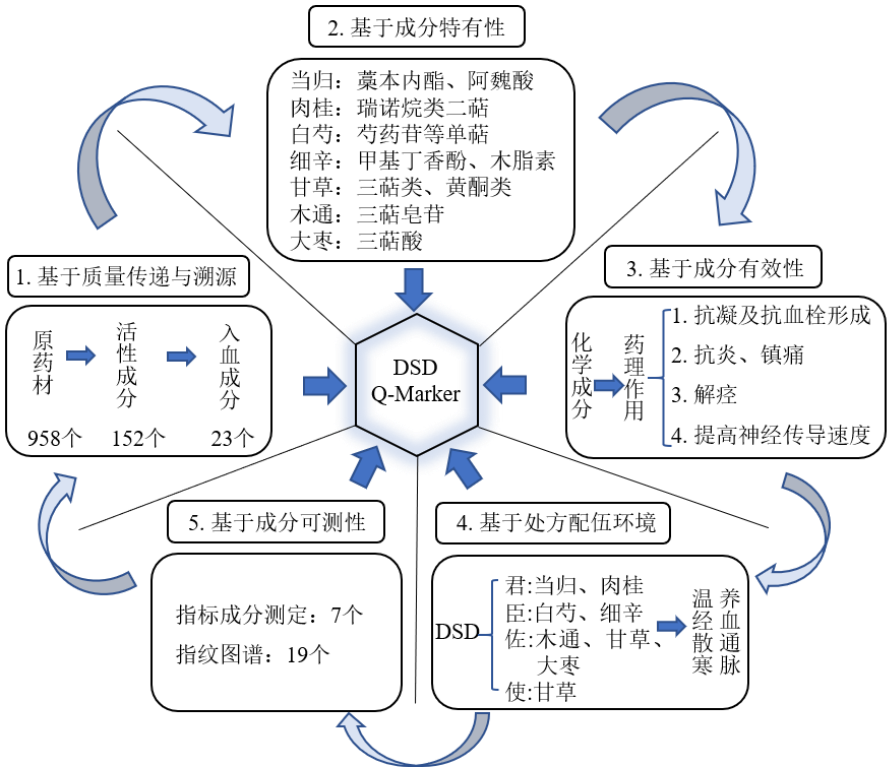

图 1　基于“五原则”的 DSD Q-Marker 发现的研究路径

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

细辛 192 个、甘草 280 个、木通 43 个、大枣 133 个；根据药物口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%，类药性（drug likeness，DL）≥0.18，共筛选出 152 个活性成分，其中当归 2 个（β-谷甾醇、豆甾醇），白芍 13 个［芍药新苷、芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、(+)-儿茶素等］，细辛有 8 个（苦木西碱 D、芝麻素、山柰酚、细辛脂素等），甘草有 92 个（甘草酚、甘草醇、甘草酸、甘草查耳酮、刺芒柄花素等），木通 8 个（常春藤皂苷元、马兜铃苷等），大枣 29 个（大枣皂苷 I、白桦脂酸、原阿片碱、槲皮素等），在 OB≥30%，DL≥0.14 条件下肉桂有 2 个（油酸、亚油酸）活性成分。

中药复方化学成分复杂，然而其药效物质基础与其药材饮片所固有的成分并不完全相同。一般认为，多数药物入血后原型成分或其代谢产物才能输送到作用靶点，进而产生药效。因此筛选出的药物入血成分及其代谢物可用于其质量控制，研究药材入血成分的 Q-Marker 也可为阐明药物作用机制、研究复方药效物质基础提供参考依据。本文通过文献调研发现，以 DSD 为对象的入血成分研究报道较少。Li 等[4]采用超高效液相色谱-飞行时间串联质谱技术对 DSD 给药后的入血成分进行分析，通过比较空白组和给药组的超高效液相血浆色谱，共检测到 22 个入血成分，质谱分析鉴定出 10 个成分（包括 *L*-色氨酸、芍药内酯苷、甘草苷、阿魏酸、glycyrrhizin-4′-celestin、邻甲氧基肉桂醛等），均为原型成分。也有学者考察了 DSD 给药后单一成分包括阿魏酸、芍药苷、肉桂酸和甘草酸在大鼠血清中的含量及药动学[53-55]，结果表明 DSD 给药后，这 4 种成分均能被快速吸收入血。

4.2　基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

4.2.1　当归成分的特有性分析　当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根，主要含有挥发油、有机酸、多糖、香豆素、黄酮和氨基酸等成分，其中挥发油和有机酸均为当归的主要活性成分，具有重要的药理作用。挥发油中质量分数最高的为藁本内酯（60.07%）；有机酸中的阿魏酸被《中国药典》2020 年版列为当归的质控成分，因此可将藁本内酯、阿魏酸作为当归的特有性成分[56-57]。

4.2.2　肉桂成分的特有性分析　肉桂为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮，主要含有挥发油成分[58]，挥发油中肉桂醛的质量分数最

高，为 68.67%，是挥发油中的主要成分[59]，其次是甘油单甲醚（23.29%）和邻甲氧基肉桂醛（1.44%），此外肉桂酸也是肉桂的主要有效成分之一。肉桂中还含有肉桂新醇、芳樟醇等萜类成分，瑞诺烷类二萜是樟科樟属植物的特征性成分[60]。

4.2.3 白芍成分的特有性分析 白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根，主要含有芍药苷、芍药新苷、苯甲酰芍药苷等单萜及其苷类、三萜类、多元酚类、黄酮类等成分。单萜及其苷类是白芍的主要活性成分，具有多种药理作用[61]。其中芍药苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷等单萜苷类成分可作为白芍的特有性成分。

4.2.4 细辛成分的特有性分析 细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *A. sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 或华细辛 *A. sieboldii* Miq. 的干燥根和根茎，主要含有挥发油、木脂素类、黄酮类、生物碱及酰胺类、多糖类等成分。以甲基丁香酚为主的挥发油类和含有细辛脂素、芝麻脂素的木脂素类是细辛发挥药效的主要物质基础[62]。因此可将甲基丁香酚、细辛脂素、芝麻脂素作为细辛的特有性成分。

4.2.5 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，主要含有三萜皂苷类、黄酮类、多糖类、香豆素类、挥发油类以及氨基酸等成分，其中含有甘草酸和甘草次酸的三萜类和黄酮类是主要有效成分。现代药理学研究表明，甘草苷、芹糖甘草苷、甘草酸、甘草次酸含量高，生理活性较强，可作为甘草的特有性成分。

4.2.6 木通成分的特有性分析 木通为木通科植物木通 *Akebia quinate* (Thunb.) Decne.、三叶木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. 或白木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd.的干燥藤茎，主要含有三萜及其苷类、木脂素苷类、香豆素、酚类、有机酸和多糖类等成分。研究表明，三萜皂苷是木通中最多样和最具特征的化合物[63]，其中木通苯乙醇苷 B、齐墩果酸、常春藤皂苷元可以作为三萜皂苷类活性成分在木通中进行组织定位的成分指标，这 3 个化合物可作为木通的特有性成分。

4.2.7 大枣成分的特有性分析 大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill.的干燥成熟果实，主要含有三萜类、皂苷类、黄酮类、有机酸类、生物碱类等成分，其中三萜酸类成分含量相对较高，生理活性较强，可作为大枣的特有性成分。

4.3 基于成分有效性的 Q-Marker 预测分析

质量控制的根本目的是对中药有效性的控制，因此“有效”是 Q-Marker 的核心要素。预测出的 Q-Marker 必须具有生物活性、安全性和有效性[64]。DSD 中芍药苷、阿魏酸、甘草酸及肉桂酸能促进血管舒张因子一氧化氮（nitric oxide，NO）合成，减少炎症因子产生，从而调节 eNOS/NO 信号通路，减轻心肌缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion，I/R）作用[65]。当归挥发油含有 *Z*-藁本内酯、别罗勒烯和丁烯基苯酞等成分，具有抗炎镇痛、解痉、抑制血小板聚集等药理作用。Hua 等[66]利用气相色谱-质谱联用和四极杆-飞行时间液相质谱联用分析炎症大鼠的尿样，发现当归挥发油可以通过调节 *L*-谷氨酸、丙酮酸和琥珀酸这些代谢物的水平来对抗脂多糖诱导的炎症反应。研究表明，肉桂 11 种提取物包括丁香酚、针叶醛、肉桂酸、2-甲氧基肉桂醛等有抗凝和抗血小板聚集的作用[67]。肉桂油还能够解除内脏平滑肌痉挛、缓解痉挛性疼痛的发作。苯甲酰氧化芍药苷和芍药新苷等单萜苷类成分，具有和 DSD 传统作用相关的多种药理作用，包括抗炎镇痛、抗氧化、心血管和神经系统保护等[68]。Jin 等[69]进一步探究了白芍总苷作用于过敏性鼻炎的机制，发现白芍总苷通过干预 Smad7/转化生长因子-β 通路来改善过敏性鼻炎的氧化应激、细胞凋亡和炎症反应。细辛中的挥发油、木脂素均具有缓解多种急慢性疼痛的功效，甲基丁香酚和细辛脂素可能是其发挥功效的物质基础[70-71]。药理研究表明，细辛挥发油内所含甲基丁香酚及黄樟醚等，既是药效成分，又是其主要的有毒物质，具有致癌性和呼吸抑制作用[72]。异甘草素能抑制氧化应激和激活抗炎通路核因子-E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 以达到抗氧化和抗炎的目的[73]。三叶木通总黄酮可降低急性肝损伤小鼠血清丙二醛含量及 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平，抑制氧化应激、减轻炎症反应[74]。

综上，阿魏酸、藁本内酯、肉桂酸、桂皮醛、2-甲氧基肉桂醛、芍药苷、芍药内酯苷、异甘草素、甘草酸、细辛脂素等成分与 DSD 的药理作用息息相关，是决定 DSD 临床疗效的关键，推测其可能是 DSD 中潜在的药效物质基础。

4.4 基于处方配伍环境的 Q-Marker 的预测分析

药物发挥疗效要基于复方配伍环境，同一味中

药在不同的复方中发挥作用的化学成分也不尽相同。药物配伍或配伍比例不同，在煎煮过程中出现协同或拮抗等交互作用，产生增效、减毒等不同的变化，因此按病情需要和药性特点选择配伍组合是影响质量控制的重要因素。DSD 组方科学、配伍精巧，从处方配伍环境出发确定 Q-Marker 更具现实意义。为阐明 DSD 发挥“温经通脉”作用的配伍规律，Wu 等[19]采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱、代谢组学和现代化分析技术对 DSD 及其各缺味配伍组的代谢通路进行比较，发现缺味配伍组药理作用涉及的相关代谢通路均不及 DSD 全方全面。研究发现 DSD 中阿魏酸、甘草酸和肉桂酸 3 种成分的给药剂量分别为 300、200、50 mg/kg 时是最佳成分组合，能最大程度降低心肌内氧化应激，从而减轻 I/R 引起的心肌损伤作用[75]。中医认为细辛辛散走窜、白芍酸收缓急，二者相反相成，收散相宜。曹兰秀[76]发现细辛与白芍配伍的最大耐受量变为临床用量的 200 倍，明显减轻细辛的毒性，为中医配伍减毒提供了科学依据。细辛常跟甘草配伍，甘草可以防其燥烈太过，同时降低其毒性。还有研究发现，甘草能增强白芍抗炎、抗氧化和抗聚集作用，均体现了甘草佐药之效[77]。Yao 等[78]检测阿魏酸在当归、当归补血汤和 DSD 中的含量，发现其在复方中含量更高，可见 DSD 组方有助于阿魏酸的溶出。文献调研发现，历代医家在运用 DSD 时，当归、肉桂、白芍、细辛、木通、甘草的配伍比例多取 3∶3∶3∶3∶2∶2，为现代研究配伍规律提供了一定的参考[79]。

综上，DSD 中各单味药相互配伍，共同发挥温经散寒、养血通脉等功效，因此可将阿魏酸、甘草酸、肉桂酸、甲基丁香酚、芍药苷、没食子酸、芍药内酯苷作为处方配伍环境下的 DSD 的 Q-Marker。

4.5 基于成分可测性的 Q-Marker 的预测分析

可从含量测定和指纹图谱 2 个方面预测 DSD 中具有可测性的 Q-Marker。《中国药典》2020 年版规定当归、肉桂、白芍、细辛、甘草、木通含量测定的指标成分分别为阿魏酸、桂皮醛、芍药苷、细辛脂素、甘草苷、甘草酸和木通苯乙醇苷 B。许金国等[6]建立了 DSD 及其单味药材 HPLC 特征图谱方法，在 DSD 特征图谱中共检出 19 个色谱峰，指认出 8 个特征峰，分别为阿魏酸、桂皮醛、肉桂酸、芍药苷、细辛脂素、甘草酸、苯甲酸、藁本内酯。还采用紫外全波长扫描法，分别选用 230、250、287、316 nm 同时测定芍药苷、甘草苷、甘草酸、肉桂酸、桂皮醛、细辛脂素和阿魏酸的含量，该方法能快速、准确地用于 DSD 的质量控制。

综上，基于 Q-Marker 的“五原则”，阿魏酸、藁本内酯、肉桂酸、桂皮醛、芍药苷、芍药内酯苷、甘草苷、甘草酸和细辛脂素 9 种成分的可测性强、专属性高、便于质量控制，可作为 DSD 的 Q-Marker，详细信息见表 2，化学结构见图 2。

5 讨论与结语

5.1 毒性研究

DSD 组方药材中细辛具有一定的毒性，自古有“细辛不过钱”的说法。据文献报道，马兜铃酸 I 是非挥发性成分中的主要毒性物质，具有肝肾毒性。ME、黄樟醚是细辛挥发油中的主要毒性成分，也是药效成分。由此可见，中药具有“效-毒”二重性的特征，因此中药 Q-Marker 应在“效-毒”关联评价的基础上科学构建[80]。现代研究表明，甲基丁香酚

表 2 DSD 的 Q-Marker 信息

Table 2 Information of Q-Marker of DSD

化学成分	分子式	CAS	相对分子质量	来源
阿魏酸（ferulic acid）	$C_{10}H_{10}O_4$	1135-24-6	194.19	当归、细辛
藁本内酯（ligustilide）	$C_{12}H_{14}O_2$	4431-01-0	190.24	当归
肉桂酸（cinnamic acid）	$C_9H_8O_2$	140-10-3	148.17	肉桂
桂皮醛（cinnamal dehyde）	C_9H_8O	104-55-2	132.16	肉桂
芍药苷（paeoniflorin）	$C_{23}H_{28}O_{11}$	23180-57-6	480.45	白芍
芍药内酯苷（albiflorin）	$C_{23}H_{28}O_{11}$	39011-90-0	480.46	白芍
甘草苷（liquiritin）	$C_{21}H_{22}O_9$	551-15-5	418.40	甘草
甘草酸（glycyrrhizic acid）	$C_{42}H_{62}O_{16}$	1405-86-3	822.93	甘草
细辛脂素（asarinin）	$C_{20}H_{18}O_6$	133-05-1	354.35	细辛

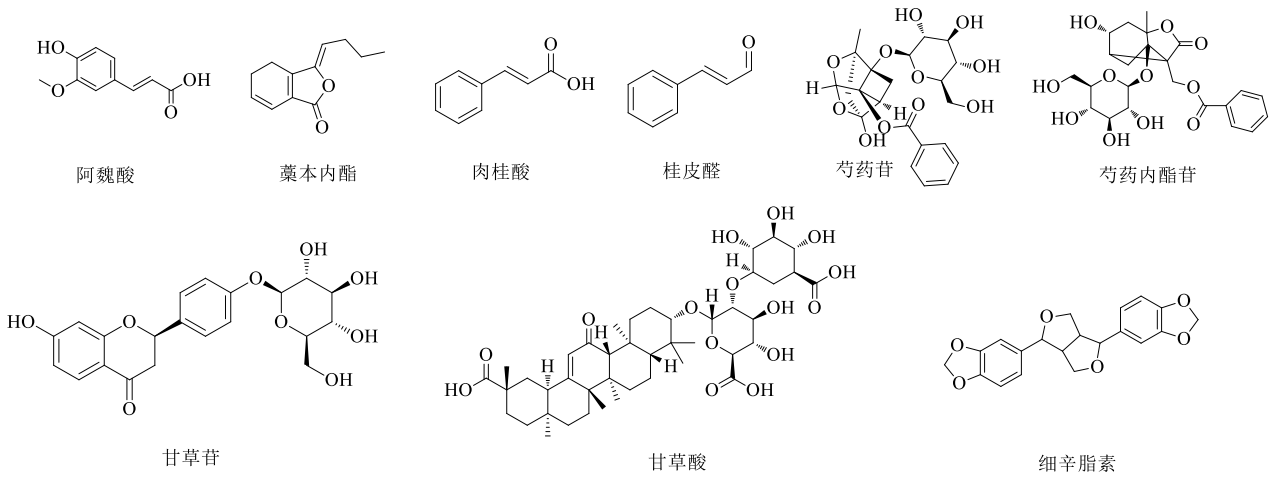

图 2　DSD Q-Marker 的化学结构

Fig. 2　Chemical structures of Q-Marker of DSD

和黄樟醚易挥发，DSD 煎煮过程中随时间的延长可显著降低其含量，同时有利于有效成分细辛脂素溶出，因此合理范围内长时间煎煮能保证 DSD 的有效性和安全性[81]。卢晨娜等[8]对 DSD 进行全面质量控制，采用液相串联质谱法建立了 DSD 中马兜铃酸 I 的限量检查方法，15 批 DSD 基准样品均在合格范围内。可见药材有毒并不意味着复方和制剂不安全，剂型、药材用量和配伍环境等均与复方安全性息息相关，目前关于 DSD 毒性反应相关研究文献较少，可将其考虑作为进一步研究 DSD 的方向之一。

5.2　桂枝和通草考证

DSD 中桂枝、通草的本草考证历来存在异议，经考证，笔者认为原方中的桂枝应为现今的肉桂，通草为今之木通。

现今通行的《伤寒论》为北宋校正医书局林亿等的校正版本，据考证，其将书中桂、桂心、桂皮等所有桂类药物统一改为桂枝，故不能确认 DSD 组方中的桂枝为《中国药典》2020 年版所规定的桂枝。现存本草著作中“桂枝”一名首见于唐代《新修本草》，其和肉桂作为牡桂的别名出现，药用部位都是枝干皮，与现今肉桂较接近。宋代法象药理学兴起，肉桂、桂枝药用部位逐渐分化，桂枝始以嫩小枝条入药，认为其“轻薄而能发散”[82]。另有宋代《本草衍义》[83]曰：“《本经》只言桂，仲景又言桂枝者，盖亦取其枝上皮”。可见，此方中所用的桂枝，实为肉桂的枝皮，而不是干燥嫩枝。陈士林等[84]在《经典名方开发指引》中亦考证《伤寒论》中所述的桂枝“去皮”，指的是除去其枝皮的表层栓皮，这与现今肉桂来源“为樟科植物肉桂 *C. cassia* Presl 的干燥树皮”及其炮制方法“除去杂质及粗皮”一致，因此建议 DSD 中选用的桂枝为樟科植物肉桂 *C. cassia* 的干燥树皮。

木通和通草两者名称混淆的现象自古有之[85]，据文献考证，唐代之前历代本草中仅有“通草”之名，其药材基原为木通科木通，唐代开始出现“木通”之名，其植物基原与之前的通草相同。从唐代开始经过一段时间的混称，至元代正式将两者分开，明代时两者的主流来源与《中国药典》2020 年版相近[86]。李时珍在《本草纲目》中明确指出：“通草即今所谓木通也。今之通草，乃古之通脱木也”。在现代临床中，部分医家已经意识到 DSD 中的通草即今之木通，查阅相关医案及临床观察类文献发现，木通与通草的使用频率相差不大。今多认为木通“通利九窍、血脉、关节”，而通草利尿通淋，却无“通利血脉”之功，可见木通更符合 DSD 的配伍及病机。现代药理实验研究表明，木通中的有效成分具有抑制血小板聚集、抗炎镇痛、利尿等作用，更有助于 DSD 发挥临床疗效。综上所述，DSD 中的通草应为今之木通。

中药复方具有多成分、多靶点、多途径的特点，单个指标成分难以对中药进行整体、系统的评价，因此需要建立一种科学全面的质量控制和评价溯源体系。本文从 DSD 的现代研究出发，综述了其化学成分、药理作用和临床应用的研究进展。因此，以 Q-Marker“五原则”为指导，筛选出阿魏酸、藁本

内酯、肉桂酸、桂皮醛、芍药苷、芍药内酯苷、甘草苷、甘草酸和细辛脂素作为 DSD 的 Q-Marker，可为 DSD 及相关制剂的质量控制等后续研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[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] Li Y, Liu S S, Guo Z Y, *et al*. Discovery of potential pharmacodynamic ingredients of Dang-Gui-Si-Ni Decoction based on absorbed ingredients and molecular docking [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114045.

[5] 朱洪嘉. 基于超滤质谱法筛选当归四逆汤中的凝血酶和基质金属蛋白酶-2 抑制剂的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.

[6] 许金国, 梅茜, 夏金鑫, 等. 经典名方当归四逆汤物质基准量值传递分析 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6501-6509.

[7] 夏金鑫, 梅茜, 郭爽, 等. 基于指纹图谱和网络药理学对当归四逆汤中桂枝的 Q-marker 预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2634-2641.

[8] 卢晨娜, 叶潇, 刘晓谦, 等. 经典名方当归四逆汤基准样品质量控制方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4007-4014.

[9] Guan S H, Xia J M, Lu Z Q, *et al*. Structure elucidation and NMR spectral assignments of three new lignan glycosides from *Akebia trifoliata* [J]. *Magn Reson Chem*, 2008, 46(2): 186-190.

[10] Zang Y M. Pharmacological activities of coumarin compounds in licorice: A review [J]. *Nat Prod Commun*, 2020, 15(9): 1934578X2095395.

[11] Zhao Y, Feng Y Y, Jing X, *et al*. Structural characterization of an alkali-soluble polysaccharide from *Angelica sinensis* and its antitumor activity *in vivo* [J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(6): e2100089.

[12] Nai J J, Zhang C, Shao H L, *et al*. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 2337-2353.

[13] Liu W J, Li W Y, Sui Y, *et al*. Structure characterization and anti-leukemia activity of a novel polysaccharide from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 161-172.

[14] 朱洪嘉, 尹春丽, 刘西, 等. 超滤离心质谱法筛选和鉴定当归四逆汤中的直接凝血酶抑制剂 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(5): 950-955.

[15] 樊凯芳, 王欢, 刘其. 当归四逆汤对血管平滑肌细胞增殖及迁移的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3375-3379.

[16] 樊凯芳, 王欢, 李晓亮. 当归四逆汤对血管平滑肌细胞中 ERK1、c-myc 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4867-4869.

[17] 樊凯芳, 王欢, 李晓亮. 当归四逆汤对动脉硬化闭塞症寒凝血瘀型家兔血管平滑肌细胞 *ERK1*、*c-myc* mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 424-427.

[18] Chen W T, Huang C X, Yang C, *et al*. Danggui Sini Decoction protected islet endothelial cell survival from hypoxic damage via PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5421023.

[19] Wu J X, Zheng H, Yao X, *et al*. Comparative analysis of the compatibility effects of Danggui-Sini Decoction on a blood stasis syndrome rat model using untargeted metabolomics [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1105: 164-175.

[20] Huang H M, Wu J X, Lu R G, *et al*. Dynamic urinary metabolomics analysis based on UHPLC-Q-TOF/MS to investigate the potential biomarkers of blood stasis syndrome and the effects of Danggui Sini Decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179: 112986.

[21] 向庆伟, 谭子虎, 刘进进, 等. 当归四逆汤对血瘀证糖尿病周围神经病变大鼠水通道蛋白 1 活性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(1): 78-81.

[22] Ding R, Wang Y, Zhu J P, *et al*. Danggui Sini Decoction protects against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(4): 663-671.

[23] Feng C Q, Zhao M, Jiang L M, *et al*. Mechanism of modified Danggui Sini Decoction for knee osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6680637.

[24] Wang K X, Gao Y, Lu C, *et al*. Uncovering the complexity mechanism of different formulas treatment for rheumatoid arthritis based on a novel network pharmacology model [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1035.

[25] 魏慧玲, 王海山, 杨伟娜. 当归四逆汤对硬皮病模型小鼠血清炎症因子表达及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(5): 563-566.

[26] 施岚尔, 聂课朝, 张文婧, 等. 基于网络药理学探讨当归四逆汤治疗 2 型糖尿病的作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 149-153.

[27] Zhang D, Chen D, Ma S S, *et al*. Effect of Danggui Sini

Decoction on the behaviour and dorsal root ganglion TRP channel of neuropathic pain in CCI rats [J]. *IJPS*, 2019, 81(5): 922-932.

[28] Liu M, Qiang Q H, Ling Q, *et al*. Effects of Danggui Sini Decoction on neuropathic pain: Experimental studies and clinical pharmacological significance of inhibiting glial activation and proinflammatory cytokines in the spinal cord [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(5): 453-464.

[29] 嵇波, 任晓暄, 赵雅芳, 等. 原发性痛经发病机制与防治研究述评 [J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(13): 1856-1859.

[30] 来庆勤, 窦昌贵. 当归四逆加吴茱萸生姜汤对大鼠子宫肌收缩活动影响的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2003, 10(1): 20-21.

[31] 齐峰, 赵舒, 崔健美, 等. 当归四逆汤对原发性痛经模型大鼠的影响 [J]. 江西中医药, 2012, 43(7): 63-65.

[32] 朱英, 熊飞升, 朱青青, 等. 隔药灸神阙穴对原发性痛经模型大鼠血液代谢组学的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(13): 1144-1149.

[33] 宁光. 糖尿病周围神经病变诊断研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(7): 487-489.

[34] 程思宇, 周晓晶, 李欣, 等. 基于 NF-κB 信号通路探究当归四逆汤对糖尿病大鼠周围神经病变保护作用机制 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(1): 128-131.

[35] 胡文梅, 贾爱明, 白长川. 当归四逆汤对糖尿病大鼠坐骨神经 miR-210、HIF-1α 和 VEGF 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(5): 605-608.

[36] Pan B Y, Wang Y, Wu C N, *et al*. A mechanism of action study on Danggui Sini Decoction to discover its therapeutic effect on gastric cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 592903.

[37] 丁凯雯, 颜培正, 张敏. 当归四逆加吴茱萸生姜汤对不孕症模型大鼠高迁移率族蛋白 B1、自噬蛋白 Beclin-1、免疫球蛋白 G 及炎症因子的影响 [J]. 河北中医, 2021, 43(9): 1514-1518.

[38] 刘闽夷. 当归四逆汤加减方对糖尿病大鼠周围神经脂质代谢的作用 [D]. 厦门: 厦门大学, 2017.

[39] 周帅琪, 梁龙, 于杰, 等. 当归四逆汤在骨伤科中的应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 165-168.

[40] 蔡琳. 当归四逆汤治疗内科疾病研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(93): 42-43.

[41] 袁琪旻. 当归四逆汤治疗阴寒凝滞型冠心病不稳定性心绞痛的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.

[42] 程丰燕. 肾气丸合当归四逆汤治疗糖尿病周围神经病变阳虚寒凝证的疗效观察 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.

[43] 戴凤翔, 邱联群. 当归四逆汤联合灸法治疗类风湿性关节炎临床研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(9): 1235-1237.

[44] 戴政. 分析加味当归四逆汤治疗膝骨性关节炎患者的临床效果 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(16): 104-106.

[45] 林浩. 当归四逆汤治疗腰椎间盘突出症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(22): 2473-2476.

[46] 徐军, 黄移生. 蜡艾无烟灸联合当归四逆汤治疗风寒痹阻型颈椎病的效果观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4): 54-58.

[47] 李美. 当归四逆汤加减联合特定电磁波治疗仪对寒湿凝滞证原发性痛经患者疼痛程度与炎性因子的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(12): 89-91.

[48] 白瑞. 当归四逆汤治疗子宫内膜异位症寒凝血瘀型临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(15): 2293-2294.

[49] 严德铨. 经方在慢性盆腔炎治疗中的应用 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(12): 88-89.

[50] 祝华, 朱红军, 景红梅, 等. 当归四逆汤联合咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹临床疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 179-182.

[51] 王宝宝, 张育军, 刘勤社. 当归四逆汤对老年 TURP 术后寒战(阳虚寒盛证)的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(4): 622-625.

[52] 吴桂英, 郑广达. 当归四逆汤干预小儿静脉补钾所致疼痛的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(6): 138-140.

[53] 高宇勤, 赵国平, 江仁望. 当归四逆汤中阿魏酸在大鼠血清中含量测定及药动学研究 [J]. 中成药, 2011, 33(3): 419-422.

[54] 高宇勤, 吴杰, 江仁望, 等. 当归四逆汤中肉桂酸及甘草酸在大鼠血清中含量测定及药动学研究 [J]. 中药材, 2011, 34(3): 408-411.

[55] 徐东江, 唐菱, 刘霞, 等. LC-MS 法研究当归四逆汤中芍药苷在大鼠体内的药动学 [J]. 精细与专用化学品, 2017, 25(4): 21-24.

[56] Wu H W, Huang Q Q, Chao S J, *et al*. Determination of ferulic acid in *Angelica sinensis* by temperature-controlled hydrophobic ionic liquids-based ultrasound/heating-assisted extraction coupled with high performance liquid chromatography [J]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3356.

[57] 王圣鑫, 沈晓, 孟英姣, 等. HS-SPME-GC-MS 联用对当归各药用部位挥发油成分的分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 433-438.

[58] 陈珏锡, 张俊丰, 李源栋, 等. 无溶剂微波萃取肉桂精油及成分分析 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(8): 258-265.

[59] Wang R, Wang R J, Yang B. Comparison of volatile compound composition of cinnamon (*Cinnamomum cassia* Presl) bark prepared by hydrodistillation and headspace solid phase microextraction [J]. *J Food Process Eng*, 2011, 34(1): 175-185.

[60] 杨亚玲, 罗碧, 张红, 等. 肉桂质量研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2792-2799.

[61] Tan Y Q, Chen H W, Li J, *et al*. Efficacy, chemical constituents, and pharmacological actions of *Radix Paeoniae Rubra* and *Radix Paeoniae Alba* [J]. *Front*

Pharmacol, 2020, 11: 1054.

[62] Haque A S M T, Moon J N, Saravana P S, *et al*. Composition of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* radix oil from different extraction methods and activities against human body odor-producing bacteria [J]. *J Food Drug Anal*, 2016, 24(4): 813-821.

[63] Maciąg D, Dobrowolska E, Sharafan M, *et al*. *Akebia quinata* and *Akebia trifoliata*-a review of phytochemical composition, ethnopharmacological approaches and biological studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114486.

[64] 许金国, 夏金鑫, 梅茜, 等. 经典名方当归四逆汤指纹图谱及功效关联物质预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4507-4518.

[65] Qian G Q, Ding J J, Zhang X Z, *et al*. Preconditioning with glycyrrhizic, ferulic, paeoniflorin, cinnamic prevents rat hearts from ischemia/reperfusion injury via endothelial nitric oxide pathway [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(42): 292-296.

[66] Hua Y L, Ma Q, Zhang X S, *et al*. Urinary metabolomics analysis reveals the effect of volatile oil from *Angelica sinensis* on LPS-induced inflammation rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(2): e4402.

[67] Kim S Y, Koo Y K, Koo J Y, *et al*. Platelet anti-aggregation activities of compounds from *Cinnamomum cassia* [J]. *J Med Food*, 2010, 13(5): 1069-1074.

[68] Jiang H J, Li J, Wang L, *et al*. Total glucosides of paeony: A review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112913.

[69] Jin Y Z, Zhang A C. Total glucosides of paeony ameliorates oxidative stress, apoptosis and inflammatory response by regulating the Smad7-TGF-β pathway in allergic rhinitis [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(3): 83.

[70] 余娟娟. 细辛调节 TRPV1 离子通道镇痛机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[71] Wang B B, Yuan D. Comparative study of chemical composition, antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oils of three *Asarum* drugs [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 23(7): 480-489.

[72] 李艳可. 中药材细辛的毒性研究评述 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(19): 1-2.

[73] Liu X N, Zhu Q T, Zhang M, *et al*. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7161592.

[74] 张可兰, 韦日明, 葸博婷, 等. 三叶木通总黄酮对急性肝损伤小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中药材, 2018, 41(3): 707-710.

[75] 刘会会, 贺少辉, 刘美林, 等. 当归四逆汤有效成分最佳组合抑制氧化应激干预心肌再灌注损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 112-115.

[76] 曹兰秀. 控制复方中细辛功效发挥方向及毒性的诸因素研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.

[77] Chen I C, Lin T H, Hsieh Y H, *et al*. Formulated Chinese medicine Shaoyao Gancao Tang reduces tau aggregation and exerts neuroprotection through anti-oxidation and anti-inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9595741.

[78] Yao J M, Yu L J, Chen Q, *et al*. Comparison of ferulic acid content in *Radix Angelicae Sinensis*, Danggui-Buxue-Tang and Danggui-Sini-Tang [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1364-1368.

[79] 曾妮, 吴承艳, 王进. 经典名方当归四逆汤的药物剂量考证 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6648-6655.

[80] 孙蓉, 李晓宇, 王亮, 等. 基于“效-毒”相关的 Q-marker 合理辨识与科学控制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(8): 1224-1231.

[81] 张鑫, 刘淑英. 细辛配伍前后及不同煎煮时间对主要有效成分含量变化的影响 [J]. 四川中医, 2016, 34(9): 147-149.

[82] 王艺涵, 翁倩倩, 赵佳琛, 等. 经典名方中桂类药材的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1707-1716.

[83] 寇宗奭. 本草衍义 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 114.

[84] 陈士林, 刘安. 经典名方开发指引 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 391.

[85] 赖慧, 殷文贤, 赵福兰, 等. 通草和木通品种的本草考证 [J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2020, 20(64): 167-168.

[86] 兰晓燕, 赵佳琛, 翁倩倩, 等. 经典名方中木通与通草的本草考证 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1245-1260.

[责任编辑 崔艳丽]