

天舒胶囊化学成分、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

顾 潇^{1,2}, 李臻阳^{1,2}, 商 娟^{1,2}, 李雪娇^{1,2}, 袁晓昀^{1,2}, 王 宇^{1,2}, 王永生¹, 邹建东^{1*}, 许美娟^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院江苏省中医院, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘 要: 天舒胶囊是由古代经典名方“大川芎方”改进研制而成的中药复方, 由川芎、天麻 2 味药物组成, 现代药理学研究表明该药具有镇痛、镇静、降压、抗炎、抑制血小板聚集及血栓形成等药理作用。临床上主要用于治疗偏头痛、血管神经性头痛、脑梗死、紧张型头痛、高血压血瘀证等疾病。对天舒胶囊的化学成分、药理作用及临床应用方面的研究进展加以总结, 并结合中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 中“五原则”的概念对天舒胶囊的潜在 Q-Marker 进行预测分析, 提示天麻素、天麻苷元、巴利森苷 B、阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H 和川芎嗪可作为天舒胶囊的 Q-Marker, 可选择其作为质控指标, 为天舒胶囊的质量控制与后续研究提供参考。

关键词: 天舒胶囊; 质量标志物; 天麻素; 天麻苷元; 巴利森苷 B; 阿魏酸; 藁本内酯; 洋川芎内酯 I; 洋川芎内酯 H; 川芎嗪
中图分类号: R282.71; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)08-2686-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.034

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Tianshu Capsules and prediction and analysis of its Q-Marker

GU Xiao^{1,2}, LI Zhen-yang^{1,2}, SHANG Juan^{1,2}, LI Xue-jiao^{1,2}, XI Xiao-yun^{1,2}, WANG Yu^{1,2}, WANG Yong-sheng¹, ZOU Jian-dong¹, XU Mei-juan¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Tianshu Capsules (天舒胶囊) is a traditional Chinese medicine compound preparation developed from the ancient classic recipe “Dachuanxiong Fang (大川芎方)”, which is composed of Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*) and Tianma (*Gastrodia Rhizoma*). Modern pharmacological researches indicated that it has various pharmacological effects, such as analgesia, sedation, lower blood pressure, anti-inflammatory, as well as inhibition of platelet aggregation and thrombus formation. In clinic, Tianshu Capsules is often used for the treatment of migraine, angioneurotic headache, cerebral infarction, tension-type headache, hypertension, blood stasis and other diseases. Based on the review of the chemical constituents, pharmacological effects, and clinical applications of Tianshu Capsules, its quality markers (Q-Markers) were predicted and analyzed according to the “five principles” of Q-Markers in traditional Chinese medicine. The results suggested that gastrodin, 4-hydroxybenzyl alcohol, parishin B, ferulic acid, ligustilide, senkyunolides I, senkyunolides H, and tetramethylpyrazine could be used as Q-Markers of Tianshu Capsules, which can provide reference for its quality control and other research in the future.

Key words: Tianshu Capsules; quality marker; gastrodin; 4-hydroxybenzyl alcohol; parishin B; ferulic acid; ligustilide; senkyunolides I; senkyunolides H; tetramethylpyrazine

收稿日期: 2022-10-11

基金项目: 国家科技重大专项“重大新药创制”(2012ZX09303-009-002); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20181504); 江苏省高层次人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2019072)

作者简介: 顾 潇 (1996—), 硕士研究生, 研究方向为中药质量标准。Tel: 18860940972 E-mail: 1611652040@qq.com

*通信作者: 邹建东, 博士, 研究员, 研究方向为中药临床药理。Tel: (025)86587807 E-mail: jdou2000@163.com

许美娟, 博士, 研究员, 研究方向为中药药效物质基础和质量标准。Tel: (025)86587807 E-mail: windcolour11@126.com

天舒胶囊由川芎、天麻(4:1)2味药组成,是由刘完素《宣明论方》中的经典名方“大川芎方”通过现代工艺制备而成^[1],主要用于治疗肝阳上亢或瘀血阻络所引起的偏头痛。方中川芎味辛、性温,归心、胆、肝经,善于疏通,上行头目,有活血行气、祛风镇痛之功效^[2],为君药;天麻味甘、性平,归肝经,有息风止痉、平抑肝阳、祛风通络之功效^[3],为臣药。二者共用奏活血平肝、通络止痛之功。中药制剂存在“多成分、多靶点”的特点,这为其质量控制增加了一定难度^[4]。基于此,刘昌孝院士^[5]提出质量标志物(quality marker, Q-Marker)的新概念,并从“传递与溯源”“有效性”“特有性”“可测性”及“配伍环境”5个方面解析了中药 Q-Marker 的定义和科学内涵。天舒胶囊始载于《中国药典》2010 一部^[6],迄今为止,药典中天舒胶囊的质量控制成分为阿魏酸和天麻素,这 2 个成分能否满足 Q-Marker 的要求,需要进一步分析研究。故本文在总结天舒胶囊化学成分、药理作用、临床应用研究的基础上,结合 Q-Marker“五原则”理论的指导思路,对天舒胶囊潜在 Q-Marker 进行预测分析,为天舒胶囊质量控制体系完善提供依据。

1 主要化学成分

中药复方是临床治疗用药的主要形式,与单味药相比,中药复方制剂具有有效成分不明确、研究基础薄弱、多成分、多靶点作用等特点^[7]。而中药成分分析又是其药效物质研究的关键,也是对中药复方进行质量控制的重要内容^[8]。目前对天舒胶囊单味药化学成分或复方中有效部位的分析研究较多。

天麻为兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥块茎,其主要化学成分有酚类、有机酸类、多糖类及甾体类等^[9]。李云等^[10]采用 HPLC-ESI-TOF/MS 方法从红天麻及乌天麻 80% 甲醇超声提取物中鉴定出天麻素、对羟基苯甲醇、对羟基苯甲醛、腺苷、柠檬酸、柠檬酸单甲酯、*L*-焦谷氨酸、*N*₆-(4-羟基苄基)-腺苷、硫-(4-羟基苄基)-谷胱甘肽、4,4'-二羟基二苄基醚及巴利森苷 A、B、C、E、K 等 15 种化合物。熊汝琴等^[11]采用正己烷回流提取法结合 GC-MS 分析出不同产地红天麻的挥发性成分主要包括 4-羟基苯甲醇、豆甾烷-3,5 二烯、角鲨烯、 γ -谷甾醇、亚油酸、*n*-十六烷酸等。Yang 等^[12]对天麻根茎 70% 乙醇提取物进行分离纯化,利用核磁共振波谱鉴定出巴利森苷 D、天麻素、对羟基苯甲醇、对羟基苯甲醛、巴利森苷 E、巴利森苷 B、4-羟基苄基甲醚、4-羟基

苄基乙醚和 4-(4'-羟基苄基)苯酚等化合物。

川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,其主要化学成分有苯酐及其二聚体、生物碱、有机酸、烯萜、烯醇、多糖以及脑苷脂和神经酰胺等^[13]。高昕等^[14]利用 UPLC-ESI-TOF/MS 从川芎甲醇超声提取物中鉴定出了藁本内酯、丁烯基苯酐、4-羟基-3-丁基苯酐、3-丁烯-4,5-二羟基酐、3-丁基苯酐、芹菜素、芹菜素-7-*O*- β -*D*-葡萄糖醛酸苷、川芎嗪、阿魏酸、绿原酸、咖啡酸、二咖啡酰基奎宁酸、藁本内酯二聚体及洋川芎内酯 A、D、F、G、H、I、J、K、P 等 30 个成分。刘洁等^[15]通过多种柱色谱以及制备液相色谱提取分离纯化川芎 70% 乙醇提取物,并通过核磁共振波谱、质谱鉴定出 3,4-二甲氧基-5-羟基苯丙酮、4-羟基-3-甲氧基苯丙酮、1-(3,4-二羟基苄基)-1-戊酮、4,7-二羟基-3-丁基苯酐、臭矢菜素 B、3,4-二甲氧基苯丙酮、4-[(*E*)-3-乙氧基-1-丙烯基]-2-甲氧基苯酚等化合物。利用 GC-MS 技术,从川芎挥发油中还鉴定出以 *Z*-藁本内酯为代表的酯类化合物,此外还有烯烴类、烯萜类、醇类、酚类、醛酮类和烷烴类等成分^[16-17]。

天舒胶囊中主要含有酚类、有机酸类、苯胺类和生物碱类化合物^[18]。Liang 等^[19]利用 LC-DAD-ESI-IT-TOF/MS 从天舒胶囊 50% 甲醇超声提取物中鉴定出天麻素、5-羟甲基糠醛、3-丁基-3,6,7-三羟基-4,5,6,7-四氢酐、阿魏酸、4,5-二氢-3,1-二羟基-3-丁基苯酐、4-羟基-3-丁基苯酐、丁基苯酐、川芎内酯、藁本内酯、新川芎内酯、丁烯基苯酐、欧当归内酯 A、藁本内酯二聚体和巴利森苷 B、C、E、G 及洋川芎内酯 A、C、E、F、G、K、J、N、M、Q 等 38 个成分。秦建平^[20]从天舒胶囊 50% 甲醇超声提取物中还鉴定出对羟基苯甲醇、咖啡酰基奎宁酸、蛇床内酯和洋川芎内酯 D、H、I 等化合物。张梦婷等^[21]采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 从天舒胶囊 50% 甲醇超声提取物中还发现了 *L*-焦谷氨酸、柠檬酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-3-(4-羟基苄基)吡啶、尿苷、香荚兰醇、天麻素葡萄糖、棕榈酸甲酯、腺苷、蔗糖、3,4-二羟基苯甲醛、4,4'-二羟基二苄基醚、香草酸、棕榈酸、邻苯二甲酸二甲酯、(*Z*)-6,7-环氧藁本内酯、川芎酚、阿魏酸松柏酯等 21 个化合物。

2 药理作用

现代药理学实验研究证明天舒胶囊具有镇痛、镇静、抑制血小板聚集及血栓形成、改善神经递质水平失常、抗炎、降压、减少血管阻力和增加动脉

血流量等作用。

2.1 镇痛作用

孙晓萍等^[22]研究了天舒胶囊对利血平致小鼠偏头痛模型的影响,结果发现天舒胶囊(1.55、4.65 g/kg)连续 ig 6 d,均能显著升高小鼠痛阈值,镇痛效果明显,与阳性药佐米曲普坦片(0.66 mg/kg)相比,能显著提高脑部 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量;此外,还研究了天舒胶囊对电刺激硬脑膜诱导大鼠偏头痛模型神经递质的影响^[23],发现与模型组相比,天舒胶囊低、中、高剂量(0.18、0.36、1.08 g/kg)和阳性药琥珀酸舒马普坦(9.72 mg/kg)均能显著提高大鼠血浆和脑中去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平、降低降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)水平。孙兰等^[24]研究了提前 ig 天舒胶囊及不同剂量天舒胶囊效应部位(含挥发油 0.006 4 g/g、有机酸 0.019 g/g,总苷 0.02 g/g)5 d(1 次/d)对硝酸甘油所致大鼠偏头痛的影响,发现与模型组相比,阳性药西比灵(1 mg/kg)、天舒胶囊(0.34 g/kg)及天舒胶囊效应部位(0.05、0.10、0.20 g/kg)给药组大鼠挠头次数显著下降,血浆和脑组织中一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)、NO 含量显著降低,脑组织中 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)含量显著升高, CGRP 含量显著降低。张勤等^[25]研究发现,天舒胶囊不同剂量(1.88、3.75、7.5 g/kg)给药还能使硝酸甘油(10 mg/kg)致偏头痛大鼠三叉神经脊束核 NOS1 和 CGRP 阳性细胞数增加的程度显著降低,并显著抑制硝酸甘油给药后新西兰白兔颈内动脉收缩期峰值流速的下降,从而缓解偏头痛症状。鲁文先等^[26]研究发现在电刺激三叉神经节所致大鼠偏头痛模型中,刺激部位 CGRP、腺苷 A2a 受体表达显著升高,而腺苷 A1 受体表达显著降低,3.75 g/(kg·d) 天舒胶囊 ig 给药 7 d 后能逆转上述变化。杨天华等^[27]研究发现天舒胶囊低、中、高剂量(1.88、3.75、7.5 g/kg)可显著改善硝酸甘油致大鼠偏头痛发作时血浆 β -EP、5-HT 含量及中脑导水管周围灰质 β -EP、5-HT 和细胞癌基因 fos (cellular oncogene fos, c-fos)表达的失衡,发挥治疗偏头痛的作用。可见,天舒胶囊对各种偏头痛模型均有较好的镇痛效果,其机制可能与调节体内神经递质、NO/NOS 系统及腺苷受体等水平有关。

2.2 镇静作用

刘晴等^[28]探究了不同剂量(3~36 g/kg)川芎天

麻汤对小鼠中枢神经系统的影响,结果显示川芎天麻汤能剂量相关性地增加小鼠在旷场中的静止时间、降低运动路程,对小鼠中枢神经系统有抑制作用。陈莹等^[29]用热板法与醋酸扭体法、旷场与悬尾实验分别考察了川芎、天麻配伍应用产生镇痛、镇静作用的最佳配伍比例,结果发现在热板实验、醋酸扭体实验、旷场实验和悬尾实验中川芎和天麻的最佳比例分别为 1:3、1:4、1:4 和 0:4,与古籍记载的川芎-天麻 1:4 的比例基本接近。刘威良等^[30]研究发现,天麻素注射液低、中、高剂量(50、100、200 mg/kg)和阳性药艾司唑仑(2 mg/kg)给药 7 d 后,均能显著抑制小鼠的自主活动次数,具有一定的中枢镇静作用,该作用可能与激动 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA_A)受体有关。邢其郡等^[31]研究发现小鼠连续 8 d 鼻腔给药天麻素、巴利森苷 A、巴利森苷 B(均为 20 mg/kg)后,均能明显抑制小鼠的自发活动,上调小鼠脑内多巴胺(dopamine, DA)与 5-HT 的含量与 fos 基因表达。邵晓红等^[32]研究发现大鼠 ig 高剂量的川芎挥发油(600 mg/kg)后,可以显著抑制小鼠自主活动次数、站立次数及排便次数。综上,天麻、川芎及其有效成分均具有良好的镇静效果,其机制可能与调节脑中各神经递质含量、激动 GABA_A 受体而产生中枢抑制作用等有关。

2.3 抑制血小板聚集及血栓形成

近年来有学者研究发现偏头痛患者的血液流变学指标中全血黏度、血浆黏度等指数显著增高,且偏头痛患者普遍存在着血小板聚集功能异常现象。张红等^[33]采用天舒胶囊改剂型品种天舒滴丸(1.0、2.0、4.0 g/kg)与天舒胶囊(4.0 g/kg)对比研究其对大鼠急性血瘀模型大鼠血液流变学和血栓形成的影响,结果发现天舒滴丸和天舒胶囊均能明显降低急性血瘀模型大鼠全血和血浆黏度,明显降低血栓长度、血栓湿质量和干质量,抑制模型大鼠血小板聚集率的升高。姜丽等^[34]通过体内外抗凝血与抗血小板实验表明,大鼠与大耳白兔 ig 高剂量(80 mg/kg)天麻素后均具有抗血小板聚集的作用。申婷等^[35]通过体外研究也发现对羟基苯甲醛(80、320 μ mol/L)、阳性药氯吡格雷(650 μ mol/L)均可提高大鼠血小板环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平;对羟基苯甲醛(20 mg/kg)ig 5 d 后,可抑制腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板 P2Y₁₂ 受体的表达。郭营营等^[36]研究

发现连续 ig 3 d 后, 不同剂量的对羟基苯甲醇 (10、15、20 mg/kg) 与阳性药阿司匹林 (20 mg/kg) 均能显著减轻血栓湿质量, 对抗大鼠静脉血栓形成。刘海云等^[37]研究发现连续 7 d ig 中、高剂量 (15、30 mg/kg) 的阿魏酸与阳性药阿司匹林 (30 mg/kg), 均能显著延长大鼠凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT), 减轻动静脉旁路模型血栓干、湿质量, 增加血栓抑制率, 其抑制作用可能与抗血小板活性有关。张丽媛等^[38]运用缺氧诱导血小板损伤模型, 采用比浊法测定血小板的体外聚集情况, 发现川芎嗪 (10、20、50 $\mu\text{mol/L}$) 能显著降低凝血酶受体激活肽-6 (PAR-1 agonist peptide-6, TRAP-6) 或 ADP 诱导的血小板聚集。可见天舒胶囊具有抑制血小板聚集及血栓形成作用, 其机制可能与其有效成分提高血小板中 cAMP 的水平、抑制 ADP 诱导的血小板 P2Y₁₂ 受体的表达、抗血小板活性和降低血小板聚集等作用有关。

2.4 降压作用

Chen 等^[39]在离体和整体动物水平考察了天舒胶囊的降压作用, 结果显示天舒胶囊 (0.125~4 mg/mL) 能通过内皮依赖和非内皮依赖途径诱导大鼠胸主动脉环血管的舒张; 并且在给药 (2.15 g/kg) 4 周后能显著降低自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 的收缩压, 但对 WKY 大鼠的收缩压及 2 种大鼠的心率均无影响, 其降低 SHR 收缩压的机制可能与 NO/环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 信号通路、ATP 敏感的 K⁺通道、Ca²⁺激活的 K⁺通道及抑制细胞外 Ca²⁺内流和细胞内 Ca²⁺释放有关。Gao 等^[40]采用基于 ¹H-NMR 的代谢组学进一步探讨了天舒胶囊降低 SHR 收缩压的机制, 结果发现天舒胶囊 (0.43、2.15 g/kg) 能够抑制糖酵解和能量供应过程, 影响异亮氨酸、丙氨酸、天冬酰胺等氨基酸代谢, 并能干扰丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶-2、酪氨酸羟化酶、多巴脱羧酶等氧化和抗氧化酶, 减轻高血压后的氧化损伤。付彦君等^[41-42]研究发现川芎-天麻药对水煎液 (18.5、37 g/kg) 虽不能降低 SHR 大鼠的收缩压, 但可降低大鼠血浆 CGRP 水平, 降低肾脏、主动脉及心肌中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β mRNA 的表达, 且能

显著减轻肾小球纤维化及肾小管壁增厚, 减少肾间质炎细胞浸润, 进而减轻高血压肾损伤的发生与发展。综上, 天舒胶囊能够通过作用于各离子通道降低 SHR 的收缩压, 此外, 还能通过影响氨基酸代谢、干扰氧化/抗氧化酶、降低炎症因子的表达等途径减轻高血压后的氧化损伤及肾损伤。

2.5 其他作用

现代药理实验表明, 天舒胶囊还具有改善脑血流速度、血管舒张^[43-44]、微循环^[45]及保护神经细胞^[46]等药理作用。吴云霞^[43]通过实验发现天舒胶囊可以明显降低偏头痛患者的脑血流速度和内皮素含量, 缓解其血管扩张情况以此来治疗偏头痛。陈忠伦等^[45]对小鼠进行颅骨开窗实验后, 向颅窗滴加去甲肾上腺素, 观察 ig 天舒胶囊 (0.2、0.4、0.8 g/kg) 7 d 的小鼠脑膜微循环变化, 结果显示天舒胶囊能够明显改善小鼠脑膜微循环障碍, 表明天舒胶囊对血管性痴呆有一定的疗效。毛晓薇^[46]研究天舒浸膏对大鼠中动脉栓塞模型大鼠的影响时发现 ig 0.6~1.2 g/(kg·d) 的天舒浸膏能够显著减少大鼠脑梗死体积, 降低缺血再灌注损伤后的脑组织含水量, 改善神经功能缺损症状和减少神经细胞凋亡, 表明天舒浸膏对其有一定的神经细胞保护作用。

3 临床应用

3.1 偏头痛

Yu 等^[47]对 1000 例偏头痛患者在 20 个临床中心开展了随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 结果发现, 在治疗 12 周后, 天舒胶囊组 (4.08 g, 每天 3 次) 的主要终点 (头痛发作频率相对减少 50% 或更多) 和次要终点 (头痛发生率的降低、头痛发作的视觉模拟量表、急性镇痛药使用天数以及头痛严重程度降低 50% 或更多) 显著改善, 停药 4 周后, 天舒胶囊组和安慰剂组在疗效结果上的差距继续扩大, 没有严重的不良反应, 表明天舒胶囊防治偏头痛的有效性、耐受性良好, 停药后仍有预防作用。王利军等^[48]还研究了天舒胶囊联用舒马普坦治疗 88 例偏头痛患者的疗效, 结果表明两药联用的治疗率为 97.73%, 显著高于单用舒马普坦的治疗率 (81.82%), 两组血清环氧化酶-2、神经元特异性烯醇酶、基质金属蛋白酶-9、血栓素 B₂、5-HT 水平均较治疗前显著下降, 而 β -EP 水平均显著升高, 两药联用治疗偏头痛具有良好的临床疗效。杨志华等^[49]还研究了天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪对偏头痛患者脑血流动力学的影响, 结果显示两药联用 3 个月后,

不仅能够缓解患者的头痛症状,还能够改善患者的脑血流速度,安全有效。王琦等^[50]研究发现用药 3 个月后,服用天舒胶囊的患者前庭性偏头痛的发作频率和严重程度显著低于盐酸氟桂利嗪组,不良反应小且无锥体外系反应。上述研究表明,天舒胶囊对预防偏头痛效果良好,耐受性佳,且停药 4 周后仍有预防作用;其与舒马普坦和盐酸氟桂利嗪等化学药合用治疗偏头痛的效果优于单用化学药。

3.2 紧张型头痛

赵琪等^[51]采用天舒胶囊联用舒肝颗粒治疗紧张型头痛患者,结果发现可明显改善患者的头痛程度、发作次数、持续时间、焦虑状态及脑血流动力学情况,且两药联用过程未发现其他不良反应。张薇等^[52]观察了乙哌立松联合天舒胶囊治疗紧张型头痛的疗效,结果发现联合治疗组疗效明显高于单用乙哌立松组,且联合治疗组治疗 8 周后疼痛程度、持续时间、发作次数改善情况均优于乙哌立松组。此外,研究还表明天舒胶囊与西比灵^[53]或妙纳^[54]联用治疗紧张性头痛效果均优于单用组。

3.3 血管神经性头痛

吕涛等^[55]观察了天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪治疗血管神经性头痛的疗效,结果显示两药联用治疗 2 个月后,患者头痛评分、发作次数、持续时间、脑血流动力学、生活质量评分及不良反应等各项指标的改善情况均优于盐酸氟桂利嗪单用组。

3.4 脑梗死

陈康等^[56]研究了天舒胶囊联合奥扎格雷钠氯化钠注射液治疗脑梗死患者的临床疗效,结果发现联合用药组可改善患者的脑部血流状态,促进神经功能恢复,提高生活能力,不良反应低,总有效率优于奥扎格雷单用组。金虹艳等^[57]研究了天舒胶囊联合拜新同对恢复期脑梗死合并原发性高血压患者血压变异性(blood pressure variability, BPV)的影响,结果显示两药联用或拜新同单用均能降低 24 h 内的 BPV,但联合用药更有效降低脑梗死合并原发性高血压患者 BPV,且无明显不良反应。可见,天舒胶囊作为辅助用药,不仅能提高奥扎格雷钠氯化钠注射液治疗脑梗死患者的疗效,而且能提高拜新同降低脑梗死合并原发性高血压患者 BPV 的效果,且无明显不良反应。

3.5 颈源性眩晕

肖展翅等^[58]研究了天舒胶囊联合超短波治疗颈性眩晕的疗效。结果显示超短波治疗或联合治疗

后患者的眩晕症状及功能评分、眩晕程度、颈肩部均有改善,但联合治疗组的总有效率优于单用组,天舒胶囊联合超短波治疗能更好地改善颈性眩晕患者的眩晕程度及颈肩部症状。

3.6 其他临床作用

研究表明,天舒胶囊临床还应用于治疗高血压血瘀证^[59-61]、硝酸酯类所致头痛^[62-63]、躯体形式障碍^[64-65]等疾病。梁迪赛等^[61]比较天舒胶囊与苯磺酸氨氯地平治疗高血压的疗效,结果显示天舒胶囊治疗组的血压下降水平较苯磺酸氨氯地平对照组有显著差异,表明天舒胶囊可以改善高血压患者生活质量。邱昭安等^[62]对因静脉注射单硝酸异山梨酯注射液而导致头痛的患者分别给予天舒胶囊与布洛芬进行治疗,发现天舒胶囊组总有效率高于布洛芬组且具有显著性差异。李学等^[64]和高志伟等^[65]通过临床试验发现给予天舒胶囊 4 周后,可以明显改善躯体形式障碍伴抑郁症患者的症状,且与单用帕罗西汀治疗有统计学差异。

4 天舒胶囊 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^[66]提出了 Q-Marker 的概念,并从质量传递与溯源、成分特有性、有效性、可测性以及复方配伍环境 5 个方面对中药 Q-Marker 的内涵及其发现和确定的思路及方法进行了论述。基于“五原则”的天舒胶囊 Q-Marker 发现的研究路径见图 1。

4.1 基于质量传递与溯源的天舒胶囊 Q-Marker 预测分析

以天舒胶囊中的药物“川芎”和“天麻”为关键词,通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)进行检索,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 为条件^[67],再结合查阅的文献数据^[68]补充一些活性成分。最后筛选得到活性成分 107 个,其中天麻 11 个,川芎 96 个。张梦婷等^[21]采用 UPLC-DAD 技术建立天舒胶囊指纹图谱,并对相同色谱条件下天舒胶囊及其单味药川芎、天麻的指纹图谱进行分析对比,并对指纹图谱中共有峰进行归属及指认。结果发现天舒胶囊指纹图谱中存在 17 个共有色谱峰,12 个组分来源于川芎(阿魏酸、洋川芎内酯、丁基苯酞、藁本内酯等),5 个组分来源于天麻(天麻素、巴利森苷 B、巴利森苷 A 等)。沈岚等^[69]采用 HPLC-DAD-MSⁿ 技术建立了大川芎方效应组分指纹图谱,将其复杂的化学成分通过指纹图谱表现出来,并进一步对其

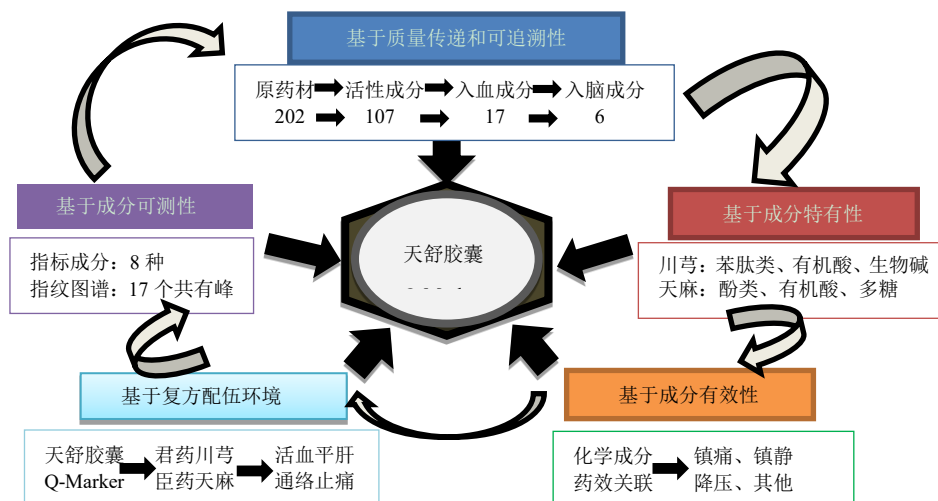


图 1 基于“五原则”的天舒胶囊 Q-Marker 发现的研究路径

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

主要化学成分进行鉴定分析,结果显示大川芎方中有 3 个成分归属于川芎,有 8 个成分归属于天麻,有助于分析其效应物质基础并完善其质量标准。

药物一般只有在体内经过入血、吸收、代谢、分布等生物途径才能发挥一定作用并产生相应的治疗效果。从质量传递与溯源的角度来看,一个成分是否能够作为质量标志物,关键在于其是否能够入血并作为血中的效应成分发挥作用^[70]。秦建平等^[20]运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术,对天舒胶囊成分及其大鼠 ig 给药后的入血成分进行分析,结果在天舒胶囊中可以鉴定出 24 个成分,其中 5 个来源于天麻、19 个来源于川芎。在大鼠给药后的血中发现了 13 个天舒胶囊的原型成分,包括天麻素、阿魏酸、正丁基苯酚、藁本内酯、欧当归内酯 A、蛇床内酯及洋川芎内酯 J、I、H、D、G、A。王强等^[71]研究了大川芎方效应组分在偏头痛模型大鼠血、脑内移行成分归属,以 HPLC-DAD 为研究手段,追溯其从体外-血浆-脑脊液-脑组织的移行趋势。结果确定大川芎方效应组分可追溯为体外 41 个、血浆 13 个、脑脊液 9 个、脑组织 6 个,已确认的入脑成分包括阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、天麻素、天麻苷元。柯国韩等^[72]还研究了不同配比的川芎与天麻中阿魏酸与川芎素在血瘀型偏头痛大鼠体内的药动学。Tang 等^[73]研究发现大鼠 ig 巴利森昔后,在体内主要以代谢产物的形式存在,包括天麻素、天麻苷元、巴利森昔 B 和巴利森昔 C。Liu 等^[74]研究发现犬 ig 天麻丸后,在体内能测到天麻素、巴利森昔

及巴利森昔 B、C、E。

基于以上研究,天舒胶囊中的阿魏酸、川芎素、正丁基苯酚、藁本内酯、欧当归内酯 A、蛇床内酯、天麻素、天麻苷元、巴利森昔及洋川芎内酯 A、D、G、H、I、J 和巴利森昔 B、C、E 等化合物可以原型或代谢产物的形式入血或入脑,符合质量传递与溯源原则。

4.2 基于成分特有性的天舒胶囊 Q-Marker 预测分析

文献报道川芎中主要含有苯胺类及其衍生物、酚酸类、生物碱和挥发油等多种化学成分,其中有机酸中的阿魏酸,苯胺类的洋川芎内酯、藁本内酯,生物碱类的川芎素均为川芎的主要有效成分^[75]。其中,苯胺类及酚酸类生理活性较强,较具特征性。研究表明天麻中的化学成分主要包括酚类、有机酸类、多糖类、甾体类及微量元素等。其中天麻素及天麻苷元、巴利森昔类化合物被认为是其主要活性成分^[76]。其中,天麻素含量较高,生理活性较强,较具特征性。

基于以上研究,天舒胶囊中的苯胺类化合物如洋川芎内酯、藁本内酯,酚酸类化合物如阿魏酸,生物碱类化合物如川芎素,酚类化合物如天麻素和天麻苷元及巴利森昔类化合物被认为是其主要特异性成分。

4.3 基于成分与药效关联的天舒胶囊 Q-Marker 预测分析

在中医药理论体系中,“药性”与“药效”均是

中医药理论的核心概念,是中药特有的功效属性。质量控制的根本目的是对中药有效性的把控,因此,“有效性”是 Q-Marker 确立的关键因素^[77]。

孙兰等^[24]采用硝酸甘油致偏头痛大鼠模型,研究了天舒胶囊效应部位对偏头痛的影响,结果发现由川芎挥发油(以藁本内酯为代表)、川芎有机酸(以阿魏酸为代表)及天麻总苷(以天麻素为代表)组成的天舒胶囊效应部位能够缓解大鼠偏头痛症状,可通过有效调节 NOS、NO、 β -EP 和 CGRP 的含量来达到治疗偏头痛的作用。袁荣高等^[78]用网络药理学研究了大川芎方治疗偏头痛的物质基础和作用机制,结果发现大川芎方中川芎萜、双藁本内酯、欧当归内酯 A、谷甾醇及川芎醇内酯 A、B 和洋川芎内酯 P、Q、M 等 16 个化合物可能通过与 NOS、CGRP 受体、TNF- α 和 p38 MAPK 激酶、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体等 18 个靶蛋白作用,抑制神经源性炎症和神经递质的产生,降低源自三叉神经的感受器对伤害性信息的超敏化,并对抗皮层扩布性抑制,从而发挥治疗偏头痛的作用。陈玲等^[79]用硝酸甘油致偏头痛大鼠模型,比较了川芎各提取部位的镇痛效果,并通过 HPLC 对各部位的化学成分进行对比分析,发现川芎治疗偏头痛的主要有效部位为醋酸乙酯提取部位,结合保留时间和紫外光谱,指认了洋川芎内酯 A、H、I 和藁本内酯 4 个特征峰。王媚等^[67]用网络药理学和分子对接技术研究了天麻-川芎药对治疗高血压的有效成分及作用机制,发现谷甾醇、间羟基苯甲酸、对羟基苯甲醇、天麻素、阿魏酸、川芎萜、洋川芎酮等成分可能通过作用于 TNF、前列腺素 G/H 合成酶 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2)、内皮素 1 (endothelin 1, EDN1) 等多个靶点,影响血管内皮功能、炎症反应、糖脂代谢和氧化应激等发挥降压的作用。现代药理研究显示,川芎中的川芎素^[80-82]、阿魏酸^[83]、洋川芎内酯^[84-86]、洋川芎内酯 H^[87-88]、藁本内酯^[86,89]等具有镇痛^[80-81,83]、抗炎^[89-90]、抗氧化^[87,91]、改善微循环^[82]、抗血小板聚集^[88]及神经保护^[86]等作用。天麻中的天麻素^[92-96]、天麻苷元^[97]、巴利森苷类^[98]等具有镇痛^[92]、镇静^[96,99]、抗炎^[98]、抗眩晕^[93]、降压^[94]和神经保护^[95]等作用。Jeounghee 等^[97]研究发现天麻苷元可以降低脑中 5-HT、DA 等神经递质的水平,其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)、高原儿茶酸在

海马和杏仁核中代谢的比率有所减少,这可能是其治疗偏头痛的作用机制。

基于以上研究,天舒胶囊中的天麻素、天麻苷元、巴利森苷、川芎素、阿魏酸、欧当归内酯 A、川芎萜、洋川芎酮、谷甾醇、藁本内酯及巴利森苷 B、C、E,洋川芎内酯 A、H、I、P、Q、M,川芎醇内酯 A、B 可能为天舒胶囊的药效物质成分,这为该复方 Q-Marker 的选择提供了科学依据。

4.4 基于复方配伍环境的天舒胶囊 Q-Marker 的预测分析

复方是中药临床运用的主要形式,同一味中药在不同复方中发挥的作用及其药效物质基础也会存在差异。因此,需要针对具体疾病病因和治法治则,从复方配伍环境入手,基于中药临床运用时最终效应成分及其功效的临床表现形式确定 Q-Marker^[100]。天舒胶囊中,川芎能活血化瘀、疏散外风、行气和络,为君药^[101];天麻为定风神药,并滋补肝肾之亏、通络止痛,为臣药^[102]。川芎与天麻配伍,气血并调,活血平肝、通络止痛,用于治疗瘀血阻络或肝阳上亢所致的日久头痛、痛有定处或头晕胁痛、失眠烦躁等偏正头痛,并减轻剧烈头痛对机体的不良影响,有利于头痛的康复。川芎-天麻不同配伍比例提取物对不同证型偏头痛模型大鼠的作用研究显示,对于血瘀型偏头痛,川芎-天麻(4:1)70%乙醇提取物的治疗效果优于川芎-天麻(1:1)和川芎-天麻(1:4)70%乙醇提取物^[103];而对于肝阳上亢型偏头痛,川芎-天麻(1:4)水提物或醇提取的效果均最佳^[104-105]。Li 等^[106]采用系统药理学方法研究天舒方(川芎-天麻 4:1)治疗偏头痛的可能作用靶点,发现天舒方中的 20 个成分作用于偏头痛的 48 个靶点,川芎作为君药,可能通过调节血管、神经系统以及炎症和镇痛相关途径而达到改善偏头痛作用,而天麻作为臣药,不仅可以帮助川芎改善偏头痛患者的预后,而且可以改善偏头痛伴随的呕吐、胃肠道紊乱、眩晕等症状。

刘明平等^[107]研究了川芎-天麻不同配比(4:1、1:1 和 1:4)对其醇提物中阿魏酸、天麻素和天麻苷元含量的影响,结果发现当保持药对中川芎量不变而增加天麻的剂量时,阿魏酸的浓度逐渐降低;当保持天麻量不变而增加川芎剂量时,天麻素浓度降低、天麻苷元浓度增加,提示天麻可能影响川芎中阿魏酸的溶出或可以与其反应,而川芎可能会促进天麻素苷键的断裂生成天麻苷元。米雅慧等^[108]探

讨论了天舒胶囊中天麻对川芎中的川芎嗪和阿魏酸在血瘀型偏头痛模型大鼠脑内药动学的影响, 结果发现天麻可提高川芎嗪、阿魏酸在大鼠脑组织中的吸收程度, 延长作用时间, 减缓消除速率, 增加蓄积, 其作用强度在川芎-天麻 (4:1) 时最高。赖有勤等^[109]研究了不同剂量川芎对天麻素、天麻苷元在肝阳上亢偏头痛模型大鼠体内药动学的影响, 结果发现川芎 (川芎-天麻 1:1) 可增加天麻素的吸收速度、吸收程度和消除速度, 并且可增加天麻苷元的吸收程度和消除速度。

基于以上研究, 天舒胶囊中的川芎和天麻配伍可以发挥治疗瘀血阻络或肝阳上亢所致偏头痛的功效, 且两药中的阿魏酸、天麻素、天麻苷元、川芎嗪等成分配伍可以增强彼此疗效, 符合复方配伍的原则。

4.5 基于成分可测性的天舒胶囊 Q-Marker 预测分析

作为中药制剂的 Q-Marker 应该具有较强的可测性, 目前主要运用指纹图谱和 HPLC 及 LC-MS、GC-MS 等方法对中药及其复方的成分进行测定^[110]。《中国药典》2020 年版规定天舒胶囊的质量控制成分为阿魏酸和天麻素^[111], 且天舒胶囊每粒 (0.34 g) 中的阿魏酸含量不得低于 0.37 mg, 天麻素含量不得低于 0.80 mg。

陈炼明等^[112]建立一测多评方法对天舒胶囊中 10 个成分进行了含量测定, 220 nm 下检测了天麻素、巴利森苷 B 和巴利森苷, 278 nm 下检测了藁本内酯、欧当归内酯 A 和洋川芎内酯 A、H、I, 322 nm 下检测阿魏酸和绿原酸, 结果发现天舒胶囊中天麻素 (2.96~4.43 mg/g)、阿魏酸 (1.48~1.58 mg/g)、洋川芎内酯 I (1.55~3.37 mg/g)、洋川芎内酯 A (0.88~1.38 mg/g)、藁本内酯 (0.58~1.10 mg/g)、巴利森苷 B (0.11~0.35 mg/g) 含量较高, 可为其质量控制提供参考。周赛妮等^[113]对川芎-天麻药对

70%乙醇提物中的天麻素、天麻苷元、阿魏酸和藁本内酯 4 种成分进行了含量测定, 结果显示 4 种效应成分在检测范围内线性关系良好, 含量测定结果为天麻素 (4.03 ± 0.01) mg/g、天麻苷元 (0.260 ± 0.001) mg/g、阿魏酸 (0.852 ± 0.001) mg/g、藁本内酯 (8.73 ± 0.08) mg/g, 为天舒胶囊的成分测定提供了依据。有研究采用 HPLC 联合波长切换法同时测定天舒胶囊中天麻素 (3.44~4.85 mg/g)、阿魏酸 (2.47~4.32 mg/g)、5-羟甲基糠醛 (2.07~2.67 mg/g) 和 6,7-二羟基藁本内酯 (7.29~11.35 mg/g) 的含量^[114-115]。叶冬梅等^[116]运用 HPLC 对天舒胶囊中川芎嗪进行含量测定, 检测波长为 282 nm, 结果川芎嗪在 10~50 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好的线性关系, 测得川芎嗪质量分数为 1.88~2.12 mg/g。王晶晶等^[117]采用一测多评法结合 UPLC-Q-TOF/MS 测定天舒胶囊中洋川芎内酯 A (0.25~0.33 mg/g)、藁本内酯 (0.19~0.24 mg/g) 和丁基苯酞 (0.04~0.11 mg/g) 3 个苯酞类成分。

基于以上研究, 天舒胶囊中的天麻素、天麻苷元、巴利森苷 B、巴利森苷、5-羟甲基糠醛、阿魏酸、绿原酸、川芎嗪、藁本内酯、6,7-二羟基藁本内酯、欧当归内酯 A、丁基苯酞和洋川芎内酯 A、I、H 等化合物可以进行定量检测, 符合成分可测性原则。

4.6 小结

虽然在不同原则指导下得到的复方中潜在 Q-Marker 有所差别, 但是综合以上“五原则”对天舒胶囊 Q-Marker 预测结果分析可知, 天麻素、天麻苷元、巴利森苷 B、阿魏酸、藁本内酯、川芎嗪及洋川芎内酯 H、I 这 8 种成分既可能是天舒胶囊的主要入血发挥药效的成分, 也是天麻和川芎中的特异性成分, 含量较高且可测性较强, 符合复方配伍原则, 可选择作为天舒胶囊的 Q-Marker, 具体信息见表 1, 结构见图 1。

表 1 天舒胶囊的 Q-Marker 信息

Table 1 Information of quality markers of Tianshu Capsules

化学名	分子式	CAS	相对分子质量	来源
阿魏酸 (ferulic acid)	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$	1135-24-6	194.18	川芎
藁本内酯 (ligustilide)	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$	4431-01-0	190.24	川芎
川芎嗪 (tetramethylpyrazine)	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$	1124-11-4	136.19	川芎
洋川芎内酯 I (senkyunolides I)	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	94596-28-8	224.25	川芎
洋川芎内酯 H (senkyunolides H)	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	94596-27-7	224.25	川芎
天麻素 (gastrodin)	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$	62499-27-8	286.28	天麻
天麻苷元 (4-hydroxybenzyl alcohol)	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$	623-05-2	124.14	天麻
巴利森苷 B (parishin B)	$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{19}$	174972-79-3	728.65	天麻

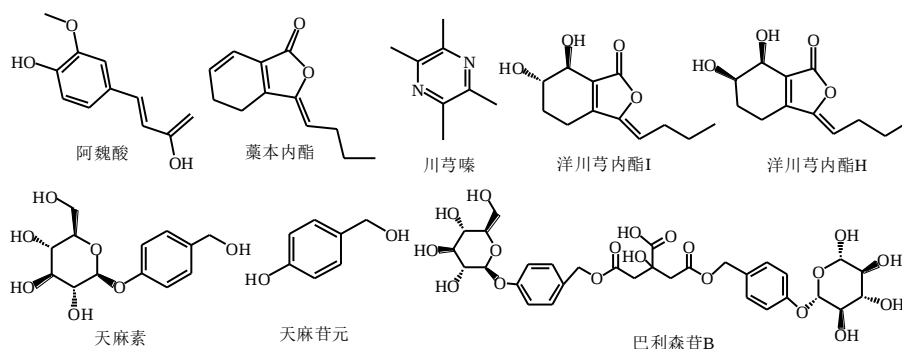


图 2 天舒胶囊 Q-Marker 结构

Fig. 2 Structures of Q-Marker of Tianshu Capsules

5 结语

天舒胶囊为治疗偏头痛的经典复方制剂，中医认为其主治首风眩晕及胃膈痰饮、偏正头痛、身体拘倦等^[118]，现代临床将该方主要用于紧张性头痛、神经血管性头痛、高血压血瘀证、脑梗死等疾病。中药复方结构复杂，成分众多，其疗效不是单一成分发挥作用，而是各药物通过配伍，药物间的成分相互作用产生药效^[119]。天舒胶囊现有的质量控制指标为天麻素和阿魏酸，其中，阿魏酸作为普遍存在于多种植物中的酚酸类成分，可能并不适合作为天舒胶囊中川芎的唯一 Q-Marker 成分。因此，本文基于传递与溯源的过程，将复方有效性作为基本要求，成分可测性和特有性为必要条件，再结合配伍环境，探讨天舒胶囊潜在的 Q-Marker^[120]，为建立天舒胶囊完整系统的质量分析体系，对后续其质量标准制定和经典名方大川芎方的研究提供参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孔飞飞, 郭良君. 天舒胶囊的基础研究及临床应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(35): 3977-3980.
- [2] 罗仁书, 何治勇. 川芎有效成分药理作用的研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1294-1296.
- [3] 许廷生, 陆龙存, 黄子冬. 天麻有效成分的药理作用分析与临床应用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(21): 133-135.
- [4] 熊诗慧, 邱婷, 王学成, 等. 基于质量标志物 (Q-Marker) 的中药制剂质量过程控制方法与策略 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2534-2540.
- [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] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 523.
- [7] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [8] 肖垚垚, 朱菁, 刘心雨, 等. 芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7960-7969.
- [9] 李云, 王志伟, 刘大会, 等. 天麻化学成分研究进展 [J]. 山东科学, 2016, 29(4): 24-29.
- [10] 李云, 王志伟, 耿岩玲, 等. 基于 HPLC-ESI-TOF/MS 法分析测定乌天麻和红天麻中化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1758-1763.
- [11] 熊汝琴, 王锐, 陈顺芳, 等. 不同产地红天麻挥发性成分分析 [J]. 湖北农业科学, 2014, 53(17): 4167-4169.
- [12] Yang X D, Zhu J, Yang R, et al. Phenolic constituents from the rhizomes of *Gastrodia elata* [J]. Nat Prod Res, 2007, 21(2): 180-186.
- [13] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [14] 高昕, 孙文军, 歧琳, 等. 基于超高效液相色谱-电喷雾-飞行时间质谱的川芎化学成分的快速分析 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(6): 711-715.
- [15] 蒲忠慧, 蒙春旺, 周彦希, 等. 川芎化学成分研究 [J]. 中药材, 2016, 39(11): 2529-2531.
- [16] 李生茂, 刘琳, 潘媛, 等. 川芎挥发油化学成分 GC-MS 分析及抗氧化活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(2): 16-20.
- [17] 刘晓芬, 张颖, 胡明勋, 等. 川芎挥发性成分的水蒸气蒸馏提取与顶空进样 GC-MS 分析 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(1): 44-47.
- [18] Wang L, Zhang J M, Hong Y L, et al. Phytochemical and pharmacological review of da Chuanxiong formula: A famous herb pair composed of *Chuanxiong Rhizoma* and *Gastrodiae Rhizoma* for headache [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 425369.
- [19] Liang J J, Gao H M, Chen L M, et al. Chemical profiling of an antimigraine herbal preparation, Tianshu capsule, based on the combination of HPLC, LC-DAD-MS (n), and LC-DAD-ESI-IT-TOF/MS analyses [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 580745.
- [20] 秦建平, 孙晓萍, 吴建雄, 等. 天舒胶囊血中移行成分的 UPLC-Q-TOF-MS 分析 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 649-653.
- [21] 张梦婷, 毕宇安, 张欣, 等. 基于物质基础评价不同于

- 燥工艺对天舒胶囊质量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3537-3545.
- [22] 孙晓萍, 吕新勇, 刘莉娜, 等. 天舒胶囊对利血平致小鼠偏头痛的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 210-212.
- [23] 孙晓萍, 陈健, 陈春苗, 等. 天舒胶囊对电刺激硬脑膜诱导偏头痛模型大鼠神经递质的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 2963-2967.
- [24] 孙兰, 林楠, 范震宇, 等. 天舒胶囊效应部位组对硝酸甘油致大鼠偏头痛的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(2): 1489-1492.
- [25] 张勤, 杨天华, 周沐科, 等. 天舒胶囊对偏头痛动物模型血浆一氧化氮、一氧化氮合酶、降钙素基因相关肽含量及血流动力学的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(4): 279-282.
- [26] 鲁文先. 偏头痛模型大鼠降钙素基因相关肽、腺苷 A1、A2a 受体的表达及天舒胶囊对其影响 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2016.
- [27] 杨天华, 张勤, 周沐科, 等. 天舒胶囊对偏头痛大鼠血浆 β 内啡肽、五羟色胺含量及其脑组织 c-fos 表达的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(5): 368-370.
- [28] 刘晴, 王田田, 梁源, 等. 不同剂量川芎天麻汤对小鼠中枢神经系统的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(5): 283-285.
- [29] 陈莹, 刘彤, 蒙昕竹, 等. 川芎天麻伍用镇痛、镇静作用的实验研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(6): 395-399.
- [30] 刘威良, 黄艾祥. 天麻素注射液对小鼠镇静的催眠作用 [J]. 热带农业科学, 2019, 39(9): 51-57.
- [31] 邢其郡. 天麻中的有效成分靶向 MT_1 发挥镇静安神作用的研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2021.
- [32] 邵晓虹. 酸枣仁汤镇静催眠有效部位群的筛选及其配伍研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [33] 张红, 曹亮, 李娜, 等. 天舒滴丸对急性血瘀模型大鼠血液流变学和血栓形成的影响 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 471-475.
- [34] 姜丽, 王玉蓉, 曹唯仪, 等. 基于改善微循环药效的天麻素与葛根素配伍合理性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(2): 244-248.
- [35] 申婷, 肖纯, 向彬, 等. 天麻成分对羟基苯甲醛抗血小板聚集的作用机制研究 [J]. 中国药业, 2017, 26(18): 4-7.
- [36] 郭莹莹, 蒋石, 林青, 等. 天麻中对羟基苯甲醇抗血小板聚集的作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 4-6.
- [37] 刘海云, 林倩霞, 纪玉龙, 等. 中药活性成分阿魏酸抗血小板活性和抗血栓作用的研究 [J]. 江西中医药, 2020, 51(11): 63-66.
- [38] 张丽媛, 陈璐, 李春晓, 等. 川芎嗪通过抑制 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路发挥抗血小板活化及血栓形成作用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 135-139, 274.
- [39] Chen C, Guo C, Gao J, *et al.* Vasorelaxant and antihypertensive effects of Tianshu Capsule on rats: An *in vitro* and *in vivo* approach [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 188-197.
- [40] Gao J, Wang T S, Wang C, *et al.* Effects of Tianshu capsule on spontaneously hypertensive rats as revealed by 1H -NMR-based metabolic profiling [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 989.
- [41] 付彦君, 陶小军, 刘晴, 等. 天麻川芎对自发高血压大鼠肾脏损伤及炎症因子的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1528-1530, 4.
- [42] 付彦君, 陈靖, 陈莹. 天麻川芎对自发高血压大鼠炎症因子水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 2029-2031.
- [43] 吴云霞. 天舒胶囊治疗偏头痛的临床疗效及对血管内皮功能、血流动力学的影响 [J]. 系统医学, 2016, 1(1): 4-6.
- [44] 丰广魁, 商洪涛, 胡坚, 等. 天舒胶囊对偏头痛患者间歇期血浆、血小板 5-HT 及尿 5-HIAA 含量的影响 [J]. 江苏中医药, 2005, 37(2): 18-19.
- [45] 陈忠伦, 段劲峰, 吴孝萍, 等. 天舒胶囊对小鼠软脑膜微循环影响的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 967-969.
- [46] 毛晓薇. 天舒浸膏对急性脑缺血再灌注损伤的保护作用与机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [47] Yu S Y, Ran Y, Xiao W, *et al.* Treatment of migraines with Tianshu capsule: A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 370.
- [48] 王利军, 宋晓杰, 姚威, 等. 天舒胶囊联合舒马普坦治疗偏头痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 70-73.
- [49] 杨志华, 程新峰. 天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪对偏头痛患者脑血流动力学的影响观察 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16): 2392-2394.
- [50] 王琦, 于明, 张晓林, 等. 天舒胶囊治疗偏头痛性眩晕的临床观察 [J]. 中医药导报, 2016, 22(3): 69-70.
- [51] 赵琪, 钟莲梅. 天舒胶囊联合舒肝颗粒治疗紧张型头痛的临床研究 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(2): 93-94.
- [52] 张薇, 张临洪. 乙哌立松联合天舒胶囊治疗紧张型头痛 45 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3423-3425.
- [53] 姜理云, 于均成. 西比灵与天舒胶囊合用治疗紧张性头痛的疗效观察 [J]. 实用神经疾病杂志, 2004, 7(6): 79.
- [54] 章春园, 毛成洁, 温仲民. 妙纳与天舒胶囊合用治疗紧张性头痛疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(4): 42-43.
- [55] 吕涛, 刘皓, 杨宁. 天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪治疗血管神经性头痛疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(1): 4-7.
- [56] 陈康, 施晓军, 金叶, 等. 天舒胶囊联合奥扎格雷钠治疗脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2202-2206.
- [57] 金虹艳, 高志伟. 天舒胶囊联合拜新同降低脑梗死合

- 并原发性高血压患者血压变异性的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1274-1277.
- [58] 肖展翅, 程金凤, 甘小莉, 等. 天舒胶囊联合超短波治疗颈性眩晕的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(10): 1221-1222.
- [59] 于泓. 基于 Meta 分析和数据挖掘的中成药治疗原发性高血压的临床评价研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [60] 杜青, 顾宝东. 天舒胶囊联合西比灵治疗血瘀型偏头痛临床观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(1): 22-25.
- [61] 梁迪赛, 袁丁. 天舒胶囊合苯磺酸氨氯地平对高血压患者生活质量影响的临床观察 [J]. 今日药学, 2011, 21(7): 452-453, 456.
- [62] 邱昭安. 天舒胶囊治疗单硝酸异山梨酯致头痛冠心病患者 82 例效果分析 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(6): 37.
- [63] 丁大植, 杨长青, 金振一, 等. 天舒胶囊对老年冠心病患者用单硝酸异山梨酯所致头痛的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(11): 754.
- [64] 李学, 张俊红, 吴少璞, 等. 天舒胶囊联合帕罗西汀对躯体化障碍伴抑郁症患者的干预作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(1): 87-88.
- [65] 高志伟, 倪耀辉. 天舒胶囊联合帕罗西汀治疗躯体形式障碍的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3099-3101.
- [66] Liu C X, Guo D A, Liu L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 247-257.
- [67] 王媚, 乔安平, 贾小刚, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的天麻-川芎药对治疗高血压作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(3): 473-483.
- [68] 刘邦, 詹锬楷, 李克宁, 等. 基于网络药理学与体外实验探讨川芎活性成分治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(11): 1536-1544.
- [69] 沈岚, 林晓, 梁爽, 等. HPLC-DAD-MSⁿ 联用技术表征大川芎方效应组分中主要化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 128-134.
- [70] 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.
- [71] 王强, 沈岚, 房鑫, 等. 大川芎方沿体外-血浆-脑脊液-脑组织的移行成分研究 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2364-2371.
- [72] 柯国韩, 刘明平, 韦品清, 等. 川芎-天麻不同配比在血瘀型偏头痛大鼠中的药动学行为 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2759-2762.
- [73] Tang C L, Wang L, Cheng M C, *et al.* Rapid and sensitive analysis of parishin and its metabolites in rat plasma using ultra high performance liquid chromatography-fluorescence detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 973C: 104-109.
- [74] Liu J Q, Chen S, Cheng J T, *et al.* An optimized and sensitive pharmacokinetic quantitative method of investigating gastrodin, parishin, and parishin B, C and E in beagle dog plasma using LC-MS/MS after intragastric administration of tall *Gastrodia* capsules [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1938.
- [75] Ran X, Ma L, Peng C, *et al.* *Ligusticum Chuanxiong* Hort: A review of chemistry and pharmacology [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(11): 1180-1189.
- [76] 于涵, 张俊, 陈碧清, 等. 天麻化学成分分类及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5553-5564.
- [77] 阳长明, 杨平, 刘乐环, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究进展及对中药质量研究的思考 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526.
- [78] 袁荣高, 顾明华, 古江勇. 基于网络药理学研究大川芎方治疗偏头痛的作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 571-576.
- [79] 陈玲, 马俊, 唐艺, 等. 川芎抗偏头痛作用的有效部位筛选及指纹图谱研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 80-85.
- [80] 白方会, 李慧, 伍志勇, 等. 川芎嗪腹腔注射治疗大鼠偏头痛的效果及其作用机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 15-18.
- [81] Li H, Bai F H, Cong C, *et al.* Effects of ligustrazine on the expression of neurotransmitters in the trigeminal ganglion of a rat migraine model [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1318.
- [82] 刘港, 邓博文, 蒋昇源, 等. 川芎嗪改善脊髓完全横断大鼠血液流变学指标的动态观察 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(2): 282-286.
- [83] 吕卫红, 张璐, 吴淑娟, 等. 阿魏酸对坐骨神经结扎小鼠的镇痛作用: 行为学和神经生化分析 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3736-3741.
- [84] Wang Y H, Liang S, Xu D S, *et al.* Effect and mechanism of senkyunolide I as an anti-migraine compound from *Ligusticum chuanxiong* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(2): 261-266.
- [85] 端木寅, 顾晨晨, 董献文, 等. 洋川芎内酯I对偏头痛大鼠皮层扩散性抑制的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 217-221.
- [86] 王敏, 姚明江, 刘建勋, 等. 川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 793-798.
- [87] Tan J, Li W, Teng Z P, *et al.* Senkyunolide H inhibits activation of microglia and attenuates lipopolysaccharide-mediated neuroinflammation and oxidative stress in BV₂ microglia cells via regulating ERK and NF- κ B pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(4): 378-384.
- [88] Zhang P H, Chen L M, Wang X X, *et al.* Simultaneous determination of night effective constituents and correlation analysis of multiconstituents and antiplatelet aggregation bioactivity *in vitro* in *Chuanxiong Rhizoma* subjected to different decoction times [J]. *J Anal Methods Chem*, 2019, 2019: 8970624.
- [89] Uto T, Tung N H, Taniyama R, *et al.* Anti-inflammatory activity of constituents isolated from aerial part of *Angelica*

- acutiloba* kitagawa [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(12): 1956-1963.
- [90] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [91] 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藁本内酯药理作用及机制研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(2): 152-156.
- [92] 舒慧敏, 刘沁, 张光伟, 等. 天麻素对偏头痛大鼠痛阈和脑干 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(6): 479-484.
- [93] 高文君, 熊晓玲. 天麻素注射液治疗老年高血压病眩晕 70 例 [J]. 四川中医, 2015, 33(4): 113-115.
- [94] 李扬松. 天麻素注射液治疗更年期高血压疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 186-187.
- [95] 袁红英, 王中师, 王永清. 天麻素对大鼠皮质神经元缺氧损伤的保护作用 [J]. 实用医药杂志, 2016, 33(7): 625-626.
- [96] 龙盼, 胡晓霞, 胡琦兰, 等. 天麻素对氯苯丙氨酸 (PCPA) 致失眠小鼠的镇静催眠作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 33-38.
- [97] Chen W C, Lai Y S, Lin S H, *et al.* Anti-depressant effects of *Gastrodia elata* Blume and its compounds gastrodin and 4-hydroxybenzyl alcohol, via the monoaminergic system and neuronal cytoskeletal remodeling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 182: 190-199.
- [98] Wang T, Chen H B, Xia S Y, *et al.* Ameliorative effect of parishin C against cerebral ischemia-induced brain tissue injury by reducing oxidative stress and inflammatory responses in rat model [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 1811-1823.
- [99] 王信, 李莉, 杨宝慧, 等. 天麻活性成分巴利森苷 B 对匹鲁卡品致痫小鼠痫性行为的干预作用及网络药理学作用机制分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 595-600, 630.
- [100] 王明慧, 马飞, 田崇娅, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 991-1001.
- [101] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [102] Xie H T, Chen Y Y, Wu W, *et al.* *Gastrodia elata* blume polysaccharides attenuate vincristine-evoked neuropathic pain through the inhibition of neuroinflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9965081.
- [103] 郭思宇, 刘明平, 周赛妮, 等. 川芎-天麻不同配比对血瘀型偏头痛大鼠药效学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 127-132.
- [104] 毛禹康, 苏洁贞, 刘明平, 等. 川芎-天麻不同剂量配比对大鼠肝阳上亢型偏头痛的药效学差异研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 157-160.
- [105] 刘霞, 刘明平, 毛禹康, 等. 川芎-天麻不同配伍比例水提物对大鼠肝阳上亢证偏头痛模型的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 93-96.
- [106] Li Y, Zhang J X, Zhang L L, *et al.* Systems pharmacology to decipher the combinational anti-migraine effects of Tianshu formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 45-56.
- [107] 刘明平, 毛禹康, 韦品清, 等. 川芎-天麻不同比例配伍药效成分含量变化的研究 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(1): 54-57.
- [108] 米雅慧, 郭思宇, 刘明平, 等. 川芎-天麻配伍对川芎中 2 种成分在大鼠脑内药动学的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 273-278.
- [109] 赖有勤, 刘明平, 李盛青, 等. 川芎、天麻配伍对天麻中天麻素、天麻苷元在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(3): 331-334.
- [110] Ren J L, Zhang A H, Kong L, *et al.* Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153165.
- [111] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 629.
- [112] 陈炼明, 刘洁, 李乾, 等. 大川芎方制剂类天麻素类、苯酞类以及酚酸类成分测定方法研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2369-2376.
- [113] 周赛妮, 刘明平, 文艺, 等. HPLC 同时测定川芎-天麻药对中 4 种指标性成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 53-56.
- [114] 张晖芬, 陈晓辉, 霍艳双, 等. RP-HPLC 双波长切换法同时测定天舒胶囊中天麻素、阿魏酸和 6, 7-二羟基藁本内酯的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(6): 443-447.
- [115] 梁娟娟, 高慧敏, 陈两绵, 等. HPLC 同步测定天舒胶囊 3 种成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 81-84.
- [116] 叶冬梅, 兰顺, 赵庄. 高效液相色谱法测定天舒胶囊中川芎嗪含量 [J]. 中国药师, 2003, 6(11): 701-702.
- [117] 王晶晶, 梁娟娟, 陈两绵, 等. 一测多评法结合 UPLC-Q-TOF/MS 评价天舒胶囊中主要苯酞类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 86-93.
- [118] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 天舒胶囊治疗偏头痛 (瘀血阻络证、肝阳上亢证) 的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1501-1508.
- [119] Huang Y, Ni N, Hong Y, *et al.* Progress in traditional Chinese medicine for the treatment of migraine [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(8): 1731-1748.
- [120] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 中药质量标志物分级辨识与传递变化规律研究思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3116-3122.

[责任编辑 潘明佳]