

复方阿胶浆化学成分和药理作用研究进展及质量标志物（Q-Marker）预测

于小钧^{1,2,3,4}, 王 彬¹, 王常麟¹, 高 鹏², 高 燕^{2,3,4*}, 赵瀚年^{2,3,4*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355

3. 黄河流域特色中药生态保护和高质量发展协同创新中心, 山东 济南 250355

4. 国家中医药管理局高水平重点学科-中药药剂学, 山东 济南 250355

摘 要: 复方阿胶浆具有补气养血的功效, 临床主要用于治疗肿瘤、血液系统及妇科类疾病, 但对其化学成分及药效物质基础研究较少, 质量控制手段落后。通过对复方阿胶浆的化学成分和药理作用的研究进展进行综述, 在此基础上, 依据“五原则”对复方阿胶浆的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 初步确定 *L*-羟脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、三七皂苷 R₂ (*R* 型)、地黄苷 D、焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、党参炔苷、绿原酸、牡荆素鼠李糖苷等可作为复方阿胶浆的 Q-Marker, 为复方阿胶浆的质量标准提升与后续研究提供参考。

关键词: 复方阿胶浆; 质量标志物; 质量控制; *L*-羟脯氨酸; 人参皂苷 Re; 三七皂苷 R₂ (*R* 型); 地黄苷 D; 绿原酸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)09-3157-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.029

Chemical constituents and pharmacological effects of Fufang E'jiao Syrup and predictive analysis of its quality marker

YU Xiaojun^{1,2,3,4}, WANG Bin¹, WANG Changlin¹, GAO Peng², GAO Yan^{2,3,4}, ZHAO Bonian^{2,3,4}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Institute of Pharmaceutical Research, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Collaborative Innovation Center for Ecological Protection and High Quality Development of Characteristic Traditional Chinese Medicine in Yellow River Basin, Jinan 250355, China

4. High Level Traditional Chinese Medicine Key Disciplines of the National Administration of Traditional Chinese Medicine: Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Fufang E'jiao Syrup (复方阿胶浆, FES) has the effects of tonifying blood and nourishing *qi*. Clinically, it is mainly used for the treatment of tumors, hematological systems, and gynecological diseases. However, there are few studies on its chemical composition and pharmacodynamic material basis, and the quality control methods are backward. Based on research progress on chemical constituents and pharmacological effects of FES, its quality markers were predicted and analyzed according to the "Five Principles". The results suggested that *L*-hydroxyproline, glycine, alanine, proline, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, *R*-notoginsenoside R₂, rehmannioside D, jionoside A₁, acteoside, isoacteoside, lobetyolin, chlorogenic acid and vitexin-rhamnoside can be used as quality markers of FES, which can provide reference for its quality standard improvement and other research in the future.

Key words: Fufang E'jiao Syrup; quality markers; quality control; *L*-hydroxyproline; ginsenoside Re; *R*-notoginsenoside R₂; rehmannioside D; chlorogenic acid

复方阿胶浆 (Fufang E'jiao Syrup, FES) 源自 是《中国药典》2020 年版收载的中药复方制剂, 由明代《景岳全书》中的补气养血经典名方“两仪膏”, 阿胶、红参、熟地黄、党参、山楂 5 味中药经现代

收稿日期: 2023-11-10

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2021CXGC010511); 山东省自然科学基金联合基金 (ZR2021LZY021)

作者简介: 于小钧, 男, 博士研究生, 研究方向为中药质量综合评价。E-mail: yxj970331@sina.com

*通信作者: 赵瀚年, 男, 研究员, 博士生导师, 从事中药质量综合评价、中药有效成分分离和新药研究。E-mail: bon-ianzh@163.com

高 燕, 女, 博士, 副教授, 从事中药质量综合评价及新药研究。E-mail: gaoyanningyes@163.com

工艺提取加工而成,具有补气养血之功效,可用于气血两虚、头晕目眩、心悸失眠、食欲不振及白细胞减少症和贫血等^[1]。方中阿胶具有滋阴补血之功,熟地黄具有填精益髓之效,共为君药;红参、党参甘温益气,养血生津,助君药增强疗效,共为臣药;山楂健胃消食、活血行滞,为佐药;诸药合用,起到补气养血、滋阴养荣、填精益髓之功效^[2-4]。

FES 临床疗效显著,应用广泛,市场需求量大,目前关于 FES 的药理作用及临床疗效评价也比较清晰,但对其化学成分及药效物质基础研究较少,《中国药典》2020 年版 FES 中含量测定项下仅对总氮量进行的控制,质量评价不完善,且与药效无关联,难以保证质量的均一稳定。因此,本文对近年来 FES 的化学成分和药理作用进行整理与分析,从质量传递与溯源、成分可测性、成分有效性、成分特有性、复方配伍环境 5 个方面对其质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行预测分析^[5],为 FES 质量控制体系的完善提供参考。

1 化学成分

中药复方具有多成分、多靶点协同起效的特点,但其化学成分复杂,解析困难,其化学成分的鉴定及有效成分的筛选是中药复方制剂研究的重要内容^[6]。随着现代分析仪器和技术的发展,FES 中的成分逐渐明晰。许啸等^[3,7]采用薄层色谱法针对 FES 中的植物药建立了“4-3-2-2”鉴别模式(即 4 味中药、3 种供试品溶液制备方法、2 种展开剂、2 种对照物的双对照方法),可快速专属性的鉴别出复方中的人参皂苷 Rg₁、党参炔苷、毛蕊花糖苷、牡荆素鼠李糖苷等成分;针对动物药阿胶,则采用高效液相色谱法建立了一测多评法,可快速鉴别复方中 L-羟脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸 4 种氨基酸类成分。对全方进行液相分析,共鉴别了咖啡酸、绿原酸、洋地黄叶苷 C、阿魏酸、焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、异毛蕊花糖苷 8 个成分。

高效液相色谱-质谱联用(high performance liquid chromatography-mass spectrometry, HPLC-MS)技术是 20 世纪 90 年代发展起来的一门综合分析技术,在组分复杂样品的研究中具有独特优势,已被广泛用于复杂中药体系的物质基础研究中。方忠华^[8]采用 HPLC-MS 技术检测并识别出了 FES 中人参皂苷类(红参)、炔苷类(党参)、苯乙醇苷类(熟地黄)、有机酸类和黄酮类成分(山楂)等共计

29 种成分。朱求方^[9]运用高效液相色谱-电喷雾-质谱/质谱(high performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry/mass spectrometry, HPLC-ESI-MSⁿ)技术对 FES 的化学物质基础进行了深入研究,共鉴定或推测出 35 个化学成分结构,主要包括人参皂苷类、苯乙醇苷类、咖啡酰奎宁酸及黄酮类成分。Shen 等^[10]采用 HPLC-MSⁿ技术从 FES 中鉴定出 72 种成分。

随着科学技术的发展,超高效液相色谱-质谱联用(ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)技术也被用于分析 FES 中的化学成分。Li 等^[11]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱(ultra performance liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS)技术从 FES 中鉴定出了 13 中低聚糖,包括 3 种双糖、4 种三糖、3 种四糖和 3 种五糖。为研究 FES 中的阿胶原性成分,陈佳等^[12]采用胰蛋白酶将 FES 酶解后,经超高效液相色谱-三重四极杆质谱检测,得到源于阿胶的特征分子离子峰 m/z 539.8(双电荷)→612.4 和 m/z 539.8(双电荷)→923.8 作为检测离子对,可用于 FES 中阿胶的鉴别。FES 中的主要化学成分见表 1。

2 药理作用

FES 具有补气养血的功效,临床用于治疗血液和免疫系统疾病、肿瘤及妇科类疾病,相应的药理作用表现为保护骨髓、补血、免疫调节、抗疲劳、抗肿瘤、改善子宫内膜、促进卵泡发育等。

2.1 保护骨髓作用

骨髓是造血的主要部位,由造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC)、骨髓基质细胞等组成,为 HSC 等自我更新和分化提供微环境,在造血因子的调控下,HSC 可增殖、分化为粒/单系、红系和巨核系 HPC,各系祖细胞进一步增殖、分化形成造血前体细胞,最后形成成熟的血细胞(白细胞、红细胞、血小板等)进入到外周血液循环^[13-15]。当骨髓功能被抑制后,其下游的各系细胞均受影响,继而出现贫血、免疫下降等现象。骨髓抑制是化疗和放疗引起的一种常见毒性反应,会限制治疗效果并危及患者的生命^[16-17]。FES 作为抗骨髓抑制药物在癌症治疗中应用广泛,可通过促进 HPC 的增殖,保护受损的骨髓^[18]。Zhang 等^[19]通过研究 FES 对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)诱导的骨髓抑制小

表 1 FES 中主要的化学成分
Table 1 Main chemical constituents in FES

序号	化学成分	文献	序号	化学成分	文献
1	<i>L</i> -羟脯氨酸	7	44	焦地黄苯乙醇苷 A ₂	10
2	甘氨酸	7	45	焦地黄苯乙醇苷 B ₂	10
3	丙氨酸	7	46	黄芩苷	9-10
4	脯氨酸	7	47	地黄苷	9-10
5	咖啡酸	3	48	汉黄芩苷	9-10
6	阿魏酸	3	49	异地黄苷	9-10
7	新绿原酸	8	50	千层纸素 A-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸苷	9-10
8	马替诺苷	8	51	lamiolactone	10
9	异角胡麻苷	8	52	xylaranic acid	10
10	人参皂苷 Rg ₁	8	53	aucubin	10
11	党参炔苷	8-10	54	3,4-dihydroxyphenylethanol-8- <i>O</i> -[β- <i>D</i> -apiofuranosyl(1→2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside/isomer	10
12	毛蕊花糖苷	8-10	55	cistanoside E	10
13	牡荆素鼠李糖苷	10	56	[(<i>Z</i>)-2-(β-glucopyranosyloxy)]-3-phenylpropenoic acid	10
14	绿原酸	3,8-10	57	nuzhenal B/isomer	10
15	洋地黄叶苷 C	3,8,10	58	hexyl 6- <i>O</i> -(β- <i>D</i> -glucopyranosyl)-β- <i>D</i> -glucopyranoside/hexyl β-sophoroside	10
16	焦地黄苯乙醇苷 A ₁	3,8-10	59	党参苷 V	10
17	焦地黄苯乙醇苷 B ₁	3,8-10	60	<i>n</i> -hexyl <i>O</i> -β- <i>D</i> -xylopyranosyl-(1→6)-β- <i>D</i> -glucopyranoside	10
18	异毛蕊花糖苷	3,9-10	61	cordifolioidyne B	10
19	隐绿原酸	8-10	62	notoginsenic acid β-sophoroside	10
20	松果菊苷	8-10	63	jiocarotenoside A ₁ /jiocarotenoside A ₂	10
21	金丝桃苷	8,10	64	lobetyolin isomer	10
22	异金丝桃苷	8,10	65	紫花前胡苷	10
23	人参皂苷 Re	8-10	66	jionoside C/isomer	10
24	人参皂苷 Rf	8-10	67	3-hydroxy-4',5,7-trimethoxyflavone-(6→8'')-3''-hydroxy-3''',4''',5'',7''-tetramethoxyflavone	10
25	人参皂苷 Rf/异构体	9,10	68	frehmaglutin D/isomer	10
26	人参皂苷 Rf ₂	10	69	dihydro-floralginsenoside E/F	10
27	人参皂苷 Rf ₂ (<i>R</i> 型)	10	70	dihydro-ginsenoside Rf/isomer	10
28	人参皂苷 Rb ₁	8-10	71	dehydro-20(<i>S</i>)-ginsenoside Rg ₃	10
29	三七皂苷 R ₂	8-10	72	dehydro-20(<i>R</i>)-ginsenoside Rg ₃	10
30	三七皂苷 R ₂ (<i>R</i> 型)	9,10	73	三七皂苷 T ₅	10
31	人参皂苷 Rg ₂	8-10	74	三七皂苷 T ₅ 同分异构体	10
32	人参皂苷 Rg ₂ (<i>R</i> 型)	8-10	75	姜状三七苷 R ₁	10
33	人参皂苷 Rg ₃	8-10	76	threo- <i>L</i> -2-[(2,4-dihydroxy-6-methylbenzoyl)oxyl-3-hydroxybutanoic acid	10
34	人参皂苷 Rg ₃ (<i>R</i> 型)	8-10	77	蔗糖	11
35	人参皂苷 Ro	8-10	78	麦芽糖	11
36	人参皂苷 Rd	8	79	蜜二糖	11
37	人参皂苷 Rg ₆ /F ₄	8-10	80	蔗果三糖	11
38	人参皂苷 Rg ₅ /Rk ₁	8-10	81	棉籽糖	11
39	人参皂苷 F ₂	10	82	甘露三糖	11
40	verbascoside	9-10	83	耐斯糖	11
41	3-caffeoylquinic acid	9-10	84	水苏糖	11
42	darendoside B	9	85	<i>m/z</i> 539.8 (双电荷) → 612.4	12
43	eukovoside/isomer	9-10	86	<i>m/z</i> 539.8 (双电荷) → 923.8	12

鼠的药理作用并进行了转录组分析。结果发现其可显著提高骨髓间充质干细胞的 HSC 百分比及红系祖细胞和粒/单系祖细胞的数量,刺激 HSC 的增殖和 HSC 向所有谱系分化,从而加速骨髓抑制小鼠造血功能的恢复。转录组及生物信息学分析结果表明,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路可能是关键通路,基质金属蛋白酶 2 和 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 肽链是关键的相关调控因子。

2.2 抗贫血作用

FES 具有“气血双补”之功效,可促进造血、改善造血微环境,临床可用于一般贫血、缺铁性贫血、溶血性贫血等的治疗^[20-24],疗效确切,常被用作补血研究的阳性药^[25-28]。现代研究表明,FES 可以显著增加血液中红细胞、血红蛋白、红细胞比容等水平,改善贫血状态^[25,27-30]。FES 能增强成纤维细胞集落形成单位的形成能力、改善骨髓造血微环境,促进骨髓有核细胞(bone marrow nucleated cell, BMNC)的增殖,抑制其凋亡,提高 BMNC 数量。并能促进机体造血生长因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-3、IL-6、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、干细胞因子(stem cell factor, SCF)和粒细胞-单核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等的表达,抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达,从整体和根源上改善贫血状态^[25-26,31-33]。杜青等^[27]等研究发现,在再生障碍性贫血模型大鼠中,FES 改善造血的功能可能与其降低骨髓细胞中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, *TLR4*) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, *NF- κ B*) 的 mRNA 及蛋白表达,调节骨髓炎症信号通路 *TLR4/NF- κ B* 的表达有关。

铁是血红蛋白的重要组成部分,缺铁会引起血红蛋白生成减少,导致缺铁性贫血。铁调素是由肝脏合成并分泌的具有降低机体铁水平作用的多肽^[34-35],FES 能下调肝脏铁调素 mRNA 的表达,降低外周血中铁调素的含量,从而提升机体铁水平,改善缺铁性贫血^[28]。另外,FES 还能上调十二指肠中与铁转运相关的二价金属转运体-1 (divalent metal-ion transporter-1, *DMT-1*)、金属转运蛋白-1 (putative metal transport protein, *MTP-1*)、亚铁氧化酶(hephaestin, *Hp*) mRNA 的水平,促进十二指肠对铁的吸收,同时提高血清铁和血清转铁蛋白的含

量,降低铁蛋白(储存铁)含量,进而促进血红蛋白的合成及红细胞的生成,改善缺铁性贫血^[31]。

在代谢调控方面,张好等^[36]发现 FES 可回调溶血性贫血大鼠乳酸、脂质、*N*-乙酰糖蛋白、谷氨酸、谷氨酰胺等的含量,表明其机制可能与调节脂质、蛋白质、氨基酸代谢等途径有关。FES 抗贫血作用机制见图 1。

2.3 增强免疫作用

FES 能增加荷瘤小鼠的脾脏、胸腺指数,促进脾淋巴细胞的增殖,提高免疫功能^[37]。研究表明,FES 中的低聚糖是其发挥免疫调节作用的重要成分,如党参低聚糖、人参低聚糖、地黄低聚糖等均具有增强免疫的生物活性^[11,38-40]。FES 对血液和免疫系统的作用见图 2。

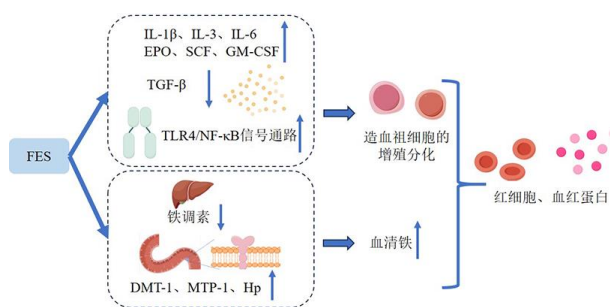


图 1 FES 抗贫血作用机制

Fig. 1 Anti-anemia mechanism of FES

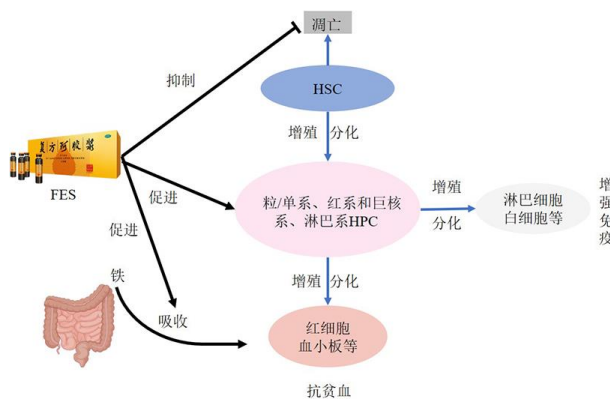


图 2 FES 对血液和免疫系统的作用

Fig. 2 Effect of FES on blood and immune system

2.4 抗肿瘤作用

FES 具有良好的抗肿瘤效果,能抑制肿瘤细胞增殖,保护正常细胞。李素芬等^[24]模拟消化系统获得了 FES 纳米级组分,该组分对胃癌和乳腺癌细胞均有抑制作用。王子夏等^[41]采用系统分离精制方法得到 FES 醇提物、低聚糖、多糖 3 类组分,这 3 类

组分对正常大鼠无影响，但对胃癌前病变（precancerous lesions of gastric cancer, PLGC）大鼠具改善作用，可改善胃黏膜组织病理病变程度，抑制大鼠体质量降低，改善血液生化指标和血清理化指标水平，且以 FES 醇提物的作用最佳。除直接抗肿瘤外，FES 在临床中常作为恶性肿瘤化疗的辅助药物，具有明显的增效减毒效果，联合化疗应用具有协同增效作用，增效率达 24.46%，并可减少化疗引起的白细胞减少及免疫力低下等不良反应。因此在临床上患者在放化疗的同时应用 FES 可以起到增效减毒及保证放化疗的顺利进行的作用^[42-46]。

对 FES 的抗癌机制研究大多集中在其调节凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）、细胞周期蛋白 D1（cyclin D1）、黏附分子 CD44 上。cyclin D1 是细胞周期的重要调节因子，在癌症发病机制中起着核心作用，能引起细胞增殖失控^[47]。CD44 是一种非激酶细胞表面跨膜糖蛋白，已被广泛认为是几种癌症中的癌症干细胞标志物，与癌症的发作和侵袭性有关^[48-49]。孙叙敏等^[50]研究表明，FES 能下调肿瘤组织中 cyclin D1、CD44 的表达，从干扰细胞周期和抑制肿瘤的侵袭性方面发挥抗肿瘤作用。

Bcl-2 蛋白是一种重要的肿瘤细胞凋亡抑制基因，已被证明可减少细胞收缩、染色质凝聚和 DNA 切割。Bcl-2 的过度表达可能与阻断细胞凋亡和诱导肿瘤发生有关，Bax 是 Bcl-2 的同源基因，可拮抗 Bcl-2 的抑制作用，诱导细胞凋亡。当 Bax 基因表达升高时，Bcl-2 基因受到抑制^[51]。FES 可能通过下调 Bcl-2 蛋白表达，上调 Bax 蛋白表达，降低 Bcl-2/Bax 的值，从而诱导肺癌细胞凋亡^[45,52]。Wnt/ β -catenin 信号通路在癌症中也具有重要作用，其异常激活与患病率的增加、恶性进展、预后不良的发展，甚至癌症相关死亡率的上升密切相关^[53]。FES 多糖对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节具有双向性，可以激活其受抑制状态，发挥对细胞的保护作用，也可以抑制其异常激活状态，使其处于正常水平，从而抑制肿瘤细胞增殖，维持细胞稳态^[54]。FES 还可以通过抑制 PI3K/Akt/缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α ）信号通路过度激活，调节胃肠激素和抑制炎症来改善 PLGC 大鼠胃黏膜损伤^[55]。

综上，FES 主要通过抑制炎症反应，保护细胞、防止细胞发生癌变，干扰癌变细胞周期，促进凋亡等方面发挥抗肿瘤作用。具体机制见图 3。

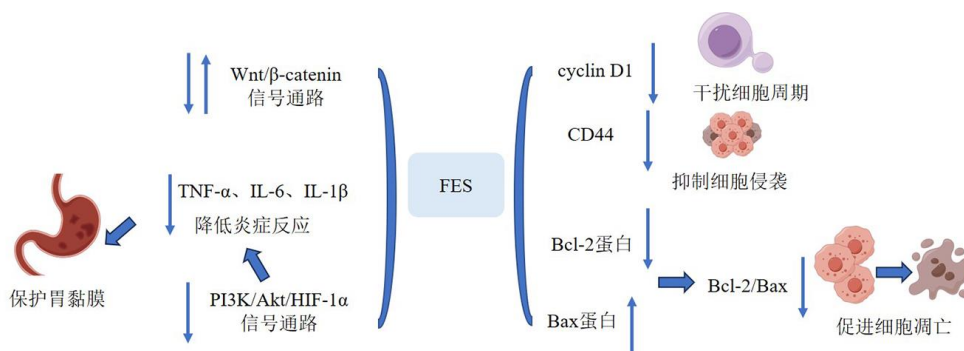


图 3 FES 抗肿瘤作用的作用机制

Fig. 3 Mechanism of antitumor effects of FES

2.5 对子宫内膜的作用

FES 可促进小鼠子宫内膜的生长，使子宫增大，内膜增厚腺体数量增多。在超促排卵小鼠模型中，FES 可以降低子宫内膜中整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、血管内皮生长因子-A，减少促排卵药物对子宫的不利影响，从而改善其子宫内膜容受性^[56-57]。

2.6 抗氧化作用

FES 能提高肾性贫血大鼠血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活力，增强抗氧化能力，降低大鼠体内自由基水平，从而延缓肾病变

程度^[32]。Shen 等^[10]研究表明，FES 对 H_2O_2 诱导的氧化损伤细胞具有保护作用。

2.7 其他作用

此外，FES 能降低血乳酸、肌酸激酶的含量，增加乳酸脱氢酶、血清尿素氮的含量，增强小鼠的抗疲劳能力^[58]。FES 还能缩短小鼠的凝血时间^[59]、增强小鼠耐缺氧^[60]、耐寒^[61]等能力。

3 Q-Marker 预测分析

基于“五原则”，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 FES 的 Q-Marker 进行预测^[62-64]。

3.1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

以“红参”“熟地黄”“党参”为关键词,在中药系统药理学数据库与分析平台(<https://tcmsp-e.com/tcmssp.php>)数据库中共筛选出 51 个活性成分,其中包括红参的活性成分 14 个(人参皂苷 Rh₂、桉油烯醇、 β -柏木烯、邻苯二甲酸二正辛酯等),熟地黄的 11 个(地黄素 B、焦地黄素 A、焦地黄素 B、焦地黄素 D、棕榈油酸甲基酯、亚油酸、十六碳二烯酸甲酯、野菰酸等)、党参的活性成分 26 个(亚油酸、亚油酸甲酯、川芎嗪、邻苯二甲酸二异辛酯、7-甲氧基-2-甲基-3-苯基-4*H*-色烯-4-酮、菠菜甾醇、灌木远志酮 A、黄豆黄素、蓖麻碱、乙基- β -D-呋喃果糖苷等)。阿胶和山楂并未在数据库中收录,但孙敬勇等^[65]从山楂中分离鉴定了 6 种化合物(包括牡荆素鼠李糖苷、槲皮素等)。王紫馨等^[66]采用 HPLC 法从 11 批山楂饮片中标示了 14 个特征峰并指认了 2 个特征峰,分别为绿原酸、金丝桃苷。此外,熊雅茹等^[67]基于液质联用技术从阿胶酶解液中鉴定到 63 条多肽,并根据构效关系预测了 9 条活性多肽。王莹雪等^[68]从阿胶消化产物中鉴定到 519 种多肽,经分子对接获得 3 条最具潜力的活性肽。

中药成分众多且复杂,但一般认为只有被吸收入血,经分布和代谢后才能发挥作用^[69]。目前暂无针对 FES 整方的入血成分研究,但在其他研究中有 FES 组方药材入血成分的研究。崔瑛等^[70]采用 HPLC 法对熟地黄的入血成分进行研究,发现口服熟地黄后,血清中会新增 1 个色谱峰,并会有 2 个色谱峰发生变化。刘开心等^[71]采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术从大鼠血清中鉴定出梓醇、毛蕊花糖苷代谢产物和地黄苷 D 代谢产物等归属于熟地黄的成分。此外,熟地黄中毛蕊花糖、水苏糖、棉子糖、小檗碱邻硫酸盐邻葡萄糖苷酸、焦地黄苯乙醇苷 B₁、astragalins 和地黄苷 D、8-表番木鳖酸、梔子酮苷、乙酰梓醇、毛蕊花糖苷、地黄苷、异地黄苷、齐墩果酸、甘露醇、邻苯二甲酸二丁酯、原儿茶酸等成分均能入血^[72-75]。党参中党参炔苷可能是主要入血成分^[76]。刘翠^[77]利用液质联用技术研究山楂炒焦前后组方大山楂丸的体内化学成分变化,结果从生山楂丸提取液中鉴定出 D-葡萄糖二酸、儿茶酸、D-果糖、紫云英苷和硬脂酰胺等 8 个特有成分,从焦山楂丸提取液中鉴定出葡萄糖酸、水杨酸、柚皮苷、油酸酰胺和棕榈酰胺等 8 个特有成分。在含药血清

中检测到 50 个空白血清不含有的成分,其中生山楂丸血清中有 30 个成分峰,焦山楂丸血清中有 34 个成分峰。二者相同的入血成分有 14 个,不同的有 16 个,主要为黄酮类成分。王和宇等^[78]采用 UPLC-MS 技术对红参的入血成分进行研究,结果在大鼠血清中共检测到达玛烷型原人参二醇型人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Rg₃,达玛烷型原人参三醇型人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rg₂,齐墩果烷型人参皂苷 Ro 及稀有皂苷 Rk₁ 共 12 种人参皂苷。

3.2 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

3.2.1 阿胶的特征性成分分析 阿胶是马科动物驴 *Equus asinus* L. 的干燥皮或鲜皮经煎煮、浓缩制成的固体胶,含有蛋白质/多肽、糖类、脂肪酸等化学成分,一般认为其蛋白/多肽类成分是其药理活性成分,驴源多肽 A₁ (C₄₁H₆₈N₁₂O₁₃)、驴源多肽 A₂ (C₅₁H₈₂N₁₈O₁₈) 为其特征性成分^[79-80]。

3.2.2 熟地黄的特征性成分分析 熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 干燥块根的炮制加工品,主要含有环烯醚萜苷类、氨基酸类、苯乙醇苷类、多糖类、紫罗兰酮类等成分,其中梓醇、地黄苷 A~D、桃叶珊瑚苷、蜜力特苷、益母草苷等环烯醚萜苷类,毛蕊花糖苷、松果菊苷等苯乙醇苷类等是其特征性成分^[81-82],但梓醇在加工成熟地黄的过程中容易损失,不适合作为 Q-Marker 候选成分^[83]。

3.2.3 红参的特征性成分分析 红参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的栽培品经蒸制后的干燥根和根茎,主要含有皂苷类、挥发油类、多糖类等成分,人参皂苷是红参的主要生物活性物质,其中人参皂苷 (Rg₃、Rh₁、Rh₂)、人参炔醇、精氨酸双糖苷、麦芽酚等可作为红参的特征性成分^[84]。

3.2.4 党参的特征性成分分析 党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *C. pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 或川党参 *C. tangshen* Oliv. 的干燥根,主要含有黄酮类、生物碱类、糖类、皂苷类、甾体类等成分^[85],其中党参炔苷、党参多糖和苍术内酯 III 等是党参的特征性成分^[86]。

3.2.5 山楂的特征性成分分析 山楂为蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br. 或山楂 *C. pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实,主要含有黄酮类、三萜类、有机酸类、木脂素类、甾体类等成分,其中槲皮素、枸橼酸、熊果酸、齐墩果酸、

苹果酸、阿魏酸、绿原酸、金丝桃苷、异槲皮苷、芦丁、表儿茶素、牡荆素、牡荆素鼠李糖苷、山柰酚、牡荆素葡萄糖苷等研究较多，是山楂的标志性成分^[87-88]。

3.3 基于成分与药效关联的 Q-Marker 预测分析

3.3.1 保护骨髓、增强免疫作用 研究表明，地黄苷、三七皂苷 R_2 (R 型) 及 20(S)-人参皂苷 R_{g2} 均能刺激 5-FU 诱导的骨髓抑制小鼠模型中 BMNC 和 HSC 的生长，及红细胞和集落形成单位粒细胞-单核细胞集落的扩增^[89]。李雪等^[14,89]研究发现，FES 中地黄苷、三七皂苷 R_2 (R 型)、20(S)-人参皂苷 R_{g2} 、20(S)-人参皂苷 R_{g3} 、人参皂苷 Re 和人参皂苷 R_{b1} 等可以直接刺激“血虚”小鼠来源的骨髓细胞增殖效应。地黄苷可回调粒系集落生长相关因子、造血抑制因子的表达，三七皂苷 R_2 (R 型) 和 20(S)-人参皂苷 R_{g2} 可回调红系、粒单系集落生长相关因子的表达。Shen 等^[10]研究发现三七皂苷 R_2 (R 型) 和焦地黄苯乙醇苷 A_1 对骨髓细胞的免疫增强活性呈剂量相关性。

有研究表明，FES 中的低聚糖是其发挥免疫调节作用的重要成分，如党参低聚糖、人参低聚糖、地黄低聚糖等均具有增强免疫的生物活性^[11,38-40]。此外，地黄寡糖还具有促进造血的药理作用^[90]。低聚糖可能是 FES 的重要免疫活性组分，但低聚糖成分组成复杂，物质基础不明确，且不同来源低聚糖间（如人参低聚糖与地黄低聚糖、人参低聚糖与辅料蔗糖等）无明显差异，因此 FES 低聚糖虽有一定活性但不适于作 Q-Marker。

3.3.2 抗肿瘤作用 党参炔醇、党参炔苷和党参炔苷宁是党参中重要的聚乙炔类化合物具有多种功能，如抗氧化、抗炎、免疫调节活性，尤其是抗肿瘤活性^[91-93]。研究表明，党参炔苷可通过下调丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运载体 2 表达，从而抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡^[91,94]。Shen 等^[93]发现党参炔醇以时间和剂量相关性的方式诱导人胃癌 MKN45 细胞凋亡和细胞周期阻滞。

3.3.3 抗氧化作用 研究表明，20(R)-人参皂苷 R_{g3} 对小鼠脑微血管内皮 bEnd.3 细胞的氧化损伤具有细胞保护作用^[10]。焦地黄苯乙醇苷 A_1 、牡荆素鼠李糖苷、毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷对 H_2O_2 处理的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞具有保护作用^[10]。

综上，地黄苷、三七皂苷 R_2 (R 型)、20(S)-人参皂苷 R_{g2} 、20(S)-人参皂苷 R_{g3} 、人参皂苷 Re 、人

参皂苷 R_{b1} 、焦地黄苯乙醇苷 A_1 、党参炔醇、党参炔苷、党参炔苷宁、牡荆素鼠李糖苷、毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷等成分与 FES 的药理作用息息相关，推测其可能是 FES 中潜在的药效物质基础。

3.4 基于复方配伍环境的 Q-Marker 的预测分析

中药复方配伍是指在中医药理论的指导下，按照“君臣佐使”“升降浮沉”“四气五味”“七情和合”等，使药物之间相互作用，产生系列反应，最终起到增效减毒的作用，体现了中医药的特色和优势^[95]。FES 以阿胶滋阴补血，以党参、红参大补元气，以熟地黄补血填髓，以山楂健脾消食、行气消积，诸药配伍以达气血双补之功效^[14]。刘茂玄^[31]发现 FES 中的阿胶和其他组分在治疗缺铁性贫血大鼠的过程中发挥相互协同作用，整方的治疗效果优于单用阿胶或单用无阿胶的 FES。李成楠^[54]研究表明，FES 中各组方药材的多糖对低氧诱导的人胃黏膜上皮 GES-1 细胞损伤均有保护作用，但均不如 FES 整方多糖疗效好。在对人胃黏膜 AGS 细胞增殖的抑制作用及改善胃癌前病变大鼠的作用的研究中，单独的党参多糖、红参与党参配伍多糖、熟地黄与红参配伍多糖的作用均不如 FES 整方多糖。体现了 FES 组方配伍的合理性，提示在复方配伍的条件下能够充分发挥其疗效。但 FES 中药材复方配伍后是产生了新物质，还是哪些物质在配伍后含量存在变化均没有相关报道。

3.5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

《中国药典》2020 年版中 FES 及其组方药材阿胶、熟地黄、红参、山楂的含量测定项下规定的成分有总氮量、驴源多肽 A_1 、驴源多肽 A_2 、 L -羟脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、 L -脯氨酸、地黄苷 D 、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 Re 、人参皂苷 R_{b1} 、枸橼酸等。许啸等^[3,7]采用 HPLC 建立了 FES 中阿胶源性成分 L -羟脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸及党参和熟地黄源性成分党参炔苷、异毛蕊花糖苷的含量测定方法。张淹等^[96]采用 HPLC-MS 法建立了 FES 中人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 Re 、党参炔苷、绿原酸、毛蕊花糖苷 5 种化学成分的含量测定方法。石晓晨等^[97]基于 HPLC 建立的一测多评法，可同时检测山楂中牡荆素鼠李糖苷、牡荆素葡萄糖苷、槲皮素、芦丁、绿原酸、牡荆素、金丝桃苷 7 种成分的含量。

何嘉伟等^[98]采用顶空固相微萃取-气相色谱-质谱联用法对山楂的挥发性成分进行提取分析，共检测到烯类、醇类、醛类等 25 种成分，其中 19 种成

分被鉴定出,其中柠檬烯含量最高,还有(-)- α -蒎烯(10.08%)、4-萜烯醇(6.78%)、壬醛(6.37%)、2,2,4,6,6-五甲基庚烷(4.25%)、肉桂醛(3.19%)等成分。

综上,*L*-羟脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_e 、三七皂苷 R_2 (*R*型)、地黄苷 D 、焦地黄苯乙醇苷 A_1 、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、党参炔苷、绿原酸、牡荆素鼠李糖苷等可作为 FES 的潜在 Q-Marker,详细信息见表 2 和图 4。

4 结语

FES 作为现代中药复方制剂,具有气血双补之功效,临床主要用于治疗贫血、白细胞减少症、辅助治疗癌症等。本文在全面总结其化学成分、药理作用的基础上,基于 Q-Marker 五原则,从处方的质量传递与溯源出发,以有效性为核心,结合成分特有性、可定量性及复方配伍合理性等,最终确认 FES 的 Q-Marker,为 FES 的质量控制提供了科学依据。

表 2 FES 的 Q-Marker 信息

Table 2 Q-Marker information of FES

化学成分	来源
<i>L</i> -羟脯氨酸	阿胶
甘氨酸	阿胶
丙氨酸	阿胶
脯氨酸	阿胶
人参皂苷 R_{g1}	红参
人参皂苷 R_e	红参
三七皂苷 R_2 (<i>R</i> 型)	红参
焦地黄苯乙醇苷 A_1	熟地黄
地黄苷 D	熟地黄
毛蕊花糖苷	党参
异毛蕊花糖苷	党参
党参炔苷	党参
绿原酸	山楂
牡荆素鼠李糖苷	山楂

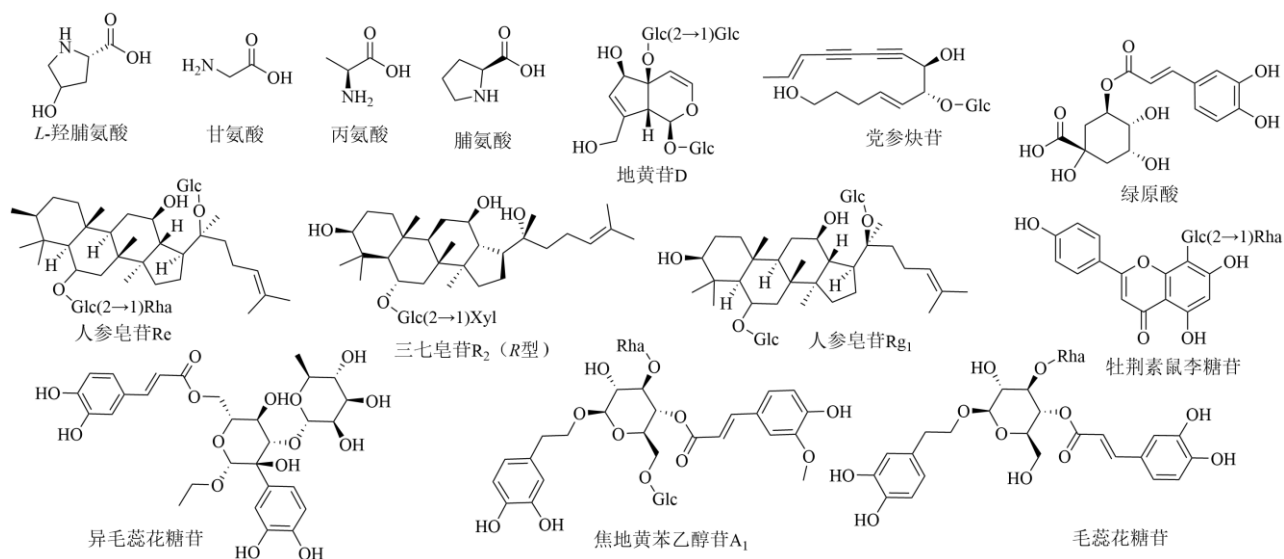


图 4 FES 的 Q-Marker 化学结构

Fig. 4 Molecular structure information of Q-Marker of FES

但目前研究中,对 FES 整方的化学成分含量测定主要集中在红参、党参、熟地黄、山楂等中药上,对君药阿胶的成分研究较少,其本身化学成分并不完全清晰,因此在所筛选的 Q-Marker 中,来源于阿胶的成分只有几个氨基酸,这显然不够合理,但基于目前的研究无法找到更合适的成分,因此对于 FES 的研究尤其是对其君药阿胶的药效物质基础研究尤为迫切。

阿胶是我国传统动物药,主要含有蛋白多肽类成分,该类成分种类繁多、结构复杂,对其中药效

成分的结构解析一直是限制阿胶发展的瓶颈问题。以往研究者多采用传统的色谱法、质谱法等对阿胶进行分离并鉴定,再以体内外实验验证其活性,这种方式是片面的,而且难以解释各成分间的协同作用,不符合中药多成分、多靶点的特点。近年来基于质谱的蛋白质组学技术迅速发展,该技术可同时发现样品中数万种蛋白质,为阿胶中蛋白多肽类成分进行定性和定量表征提供技术上的支持。笔者认为,未来可充分利用蛋白组学技术,基于大样本解析阿胶中稳定且大量存在的蛋白、多肽类成分,配

合理实验及数学模型可建立阿胶的成分谱与药效之间的关联,挖掘阿胶活性成分群,形成阿胶乃至动物药药效物质基础发现的新方向,推动阿胶质量标准提升。FES 以阿胶为君药,其整体疗效以阿胶的药理作用为基础,因此需要在明晰阿胶活性成分的基础上,进一步研究整方中阿胶贡献的活性成分,进而推动 FES 的质量控制水平全面提升。随着科学技术的不断发展和研究的不断深入,更多的活性成分将会被发掘并成为其 Q-Marker 的候选,使 FES 的质量控制更加科学合理。

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: 1322.
- [2] 李民, 刘丽, 张守元, 等. 复方阿胶浆对血液系统的作用机制及临床应用 [J]. 药学研究, 2018, 37(2): 112-114.
- [3] 许啸, 张淹, 任雪阳, 等. 基于特征图谱、化学计量学和分子对接的复方阿胶浆质量标志物研究 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7148-7161.
- [4] 谷珊珊, 许云, 高蕊, 等. 经典名方类中成药上市后精确临床定位的探索与实践: 以复方阿胶浆为例 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(15): 1462-1467.
- [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] 顾潇, 李臻阳, 商娟, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2686-2697.
- [7] 许啸, 张淹, 刘晓云, 等. 复方阿胶浆质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6226-6233.
- [8] 方忠华. 基于中药指纹图谱的阿胶浆提取过程和金银花提取物质量评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [9] 朱求方. 复方阿胶浆药效物质基础及指纹图谱研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [10] Shen L J, Chen H L, Zhu Q F, et al. Identification of bioactive ingredients with immuno-enhancement and anti-oxidative effects from Fufang-Ejiao-Syrup by LC-MS(n) combined with bioassays [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 363-371.
- [11] Li W, Wang Y P, Han J B, et al. UPLC-Q-TOF-MS and UPLC-QQQ-MS were used for the qualitative and quantitative analysis of oligosaccharides in Fufang Ejiao Syrup [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 224: 115193.
- [12] 陈佳, 程显隆, 魏锋, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法检测复方阿胶浆中阿胶 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 328-332.
- [13] Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2021, 28(1): 36-42.
- [14] 李雪. 基于转录组学的复方阿胶浆活性成分抗小鼠“血虚”机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [15] Collins A, Mitchell C A, Passequé E. Inflammatory signaling regulates hematopoietic stem and progenitor cell development and homeostasis [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(7): e20201545.
- [16] Zhang Q L, Wu T T, Han Y, et al. Chemotherapy-induced myelosuppression in esophageal cancer patients: Risks and suggestions for its management [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(3): 530-537.
- [17] Goldschmidt J, Hart L, Scott J, et al. Real-world outcomes of trilaciclib among patients with extensive-stage small cell lung cancer receiving chemotherapy [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(10): 4189-4215.
- [18] 周勇, 侯华英, 徐英, 等. 复方阿胶浆对化疗所致小细胞肺癌骨髓抑制的影响 [J]. 山东大学学报, 2018, 56(2): 14-17.
- [19] Zhang Y, Ye T T, Hong Z P, et al. Pharmacological and transcriptome profiling analyses of Fufang E'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111869.
- [20] 赵学千, 贾育松, 王梓亭, 等. 复方阿胶浆联合蔗糖铁注射液治疗腰椎术后贫血疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(16): 1758-1761.
- [21] 戚金凤, 项国. 复方阿胶浆在肿瘤患者化疗中的应用分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(2): 96-97.
- [22] 李艳芳, 马丹丽, 李道成, 等. 复方阿胶浆治疗产后贫血患者的临床疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 599-605.
- [23] He D, Zhang H C, Yi Z Y, et al. Protective effects of Fufang Ejiao Jiang against aplastic anemia assessed by network pharmacology and metabolomics strategy [J]. *Digit Chin Med*, 2021, 4(4): 328-342.
- [24] 李素芬, 郭尚敬. 复方阿胶浆纳米级组分对骨髓细胞、癌细胞增殖影响的研究 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(23): 351-355.
- [25] 莫国艳, 韩祥志, 穆丹丹, 等. 石榴补血糖浆对血虚小鼠造血功能的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1636-1642.
- [26] 莫国艳, 韩祥志, 穆丹丹, 等. 石榴补血糖浆对 Wistar 大鼠贫血症影响的探究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(12): 50-56.
- [27] 杜青, 何丹, 黄建华, 等. 四物膏对再生障碍性贫血模型大鼠骨髓造血功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 92-98.
- [28] 胡梦云, 付焱, 莫天棚, 等. 茯贞膏对脾肾阳虚型肿瘤相关性贫血大鼠的治疗作用研究 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(21): 8-11.
- [29] 孙叙敏, 刘福鼎, 陈信义. 复方阿胶浆对保护环磷酰胺导致移植性 Lewis 肺癌小鼠外周血象研究 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(5): 60-61.
- [30] 苗明三, 周立华, 侯江红, 等. 四种缓解化学药物治疗

- 后骨髓抑制中成药对环磷酰胺所致小鼠血虚模型外周血和骨髓象的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(20): 3998-4000.
- [31] 刘茂玄. 复方阿胶浆对贫血的治疗作用及作用机制的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [32] 刘茂玄, 罗洁, 王东亮, 等. 复方阿胶浆对肾性贫血大鼠的治疗作用及其机制 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 380-385.
- [33] Liu M X, Tan H N, Zhang X K, *et al.* Hematopoietic effects and mechanisms of Fufang E'jiao Jiang on radiotherapy and chemotherapy-induced myelosuppressed mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 575-584.
- [34] Nemeth E, Valore E V, Territo M, *et al.* Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2461-2463.
- [35] Park C H, Valore E V, Waring A J, *et al.* Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(11): 7806-7810.
- [36] 张好, 田俊生. 复方阿胶浆改善溶血性贫血的代谢调控机制 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2090-2095.
- [37] 孙叙敏. 复方阿胶浆协同化疗的减毒增效作用及其机制实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [38] Bai R B, Zhang Y J, Jia X S, *et al.* Isolation, characterization and immunomodulatory activity of oligosaccharides from *Codonopsis pilosula* [J]. *J Funct Foods*, 2020, 72: 104070.
- [39] Jiao L L, Zhang X Y, Li B, *et al.* Anti-tumour and immunomodulatory activities of oligosaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 65: 229-233.
- [40] Jiao L L, Wan D B, Zhang X Y, *et al.* Characterization and immunostimulating effects on murine peritoneal macrophages of oligosaccharide isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 490-496.
- [41] 王子夏, 史文博, 李成楠, 等. 复方阿胶浆不同药效组分改善胃癌前病变的作用 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2023, 49(1): 12-19.
- [42] 孙叙敏, 刘朝阳, 陈信义. 复方阿胶浆联合环磷酰胺对移植性小鼠 Lewis 肺癌抑瘤率的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(7): 601-604.
- [43] 刘培民, 秦玉峰, 蔡宝昌. 复方阿胶浆对 S₁₈₀ 肉瘤抑瘤增效延长生存期实验 [J]. 中成药, 2006, 28(9): 1366-1367.
- [44] 刘培民, 蔡宝昌, 尤金花, 等. 复方阿胶浆对 Lewis 肺癌的抑瘤作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(5): 44-45.
- [45] 孙叙敏, 陈信义. 复方阿胶浆对移植性 Lewis 肺癌组织凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 表达的影响 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(7): 20-22.
- [46] 孙叙敏, 陈信义. 复方阿胶浆对移植性 Lewis 肺癌组织血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(4): 313-315.
- [47] Montalto F I, De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2648.
- [48] Hassn Mesrati M, Syafruddin S E, Mohtar M A, *et al.* CD44: A multifunctional mediator of cancer progression [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1850.
- [49] Guo Q, Yang C X, Gao F. The state of CD44 activation in cancer progression and therapeutic targeting [J]. *FEBS J*, 2022, 289(24): 7970-7986.
- [50] 孙叙敏, 陈信义. 复方阿胶浆对小鼠 Lewis 肺癌 cyclin D1、CD44 表达的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(3): 318-321.
- [51] Li Y N, Ning N, Song L, *et al.* Derivatives of deoxypodophyllotoxin induce apoptosis through Bcl-2/Bax proteins expression [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(5): 611-620.
- [52] 刘培民, 郭建平, 李龙华. 复方阿胶浆含药血清对胃癌 SGC7901 细胞 Bcl-2 基因表达作用实验 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 185-186.
- [53] Yu F Y, Yu C H, Li F F, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307.
- [54] 李成楠. 复方阿胶浆多糖组分改善胃癌前病变的作用及其机制研究 [D]. 甘肃: 兰州大学, 2023.
- [55] Shi W B, Wang Z X, Liu H B, *et al.* Study on the mechanism of Fufang E'jiao Jiang on precancerous lesions of gastric cancer based on network pharmacology and metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116030.
- [56] 丁桂清, 魏华芳, 王立群, 等. 复方阿胶浆对小鼠子宫内 膜作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 27-32.
- [57] 丁桂清, 朱楚超, 王晶. 复方阿胶浆对超促排卵小鼠子宫内 膜 integrin α v β 3、VEGF-A 表达的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(3): 145-149.
- [58] 张路, 朱海芳, 陈慧慧, 等. 复方阿胶浆对小鼠抗疲劳能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 254-257.
- [59] 杜先婕, 宋林奇, 谢人明, 等. 复方阿胶浆对乙酰苯肼所致小鼠溶血性贫血模型的实验研究 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 790-793.
- [60] 刘培民, 胡永水, 周东红. 复方阿胶浆对小鼠耐缺氧作用的研究 [J]. 河南中医学院学报, 2005(6): 32.
- [61] 刘培民, 周东红, 解福生. 复方阿胶浆对小鼠耐寒作用的影响实验 [J]. 内蒙古中医药, 2005(6): 29-30.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 孙敬勇, 杨书斌, 谢鸿霞, 等. 山楂化学成分研究 [J]. *中草药*, 2002, 33(6): 484-486.
- [66] 王紫馨, 万军, 李怡然, 等. 山楂饮片及炮制品的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(5): 599-602.
- [67] 熊雅茹, 傅红, 杨方. 阿胶多肽的高分辨质谱鉴定及活性研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(8): 1348-1356.
- [68] 王莹雪, 樊雨梅, 廖峰, 等. 阿胶活性肽的结构鉴定及活性筛选 [J]. *食品科学*, 2022, 43(10): 207-213.
- [69] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 1-7.
- [70] 崔瑛, 房晓娜, 丁岗. 血虚大鼠含熟地黄血清的高效液相色谱分析 [A] // 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集 [C]. 天津: 中国药学会, 2010: 7.
- [71] 刘开心, 祁永华, 张喜武, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的圣愈汤干预骨髓抑制大鼠的体内显效成分分析 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 7-13.
- [72] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物 [J]. *中医药学报*, 2021, 49(10): 14-22.
- [73] Wang Y L, Guo Y F, Xu K X, *et al*. Analysis of phytochemical constituents of Zuogui Wan in rat serum and its effects on early embryonic development of mice [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(3): 324.
- [74] Duan X C, Pan L Y, Peng D Y, *et al*. Analysis of the active components and metabolites of Taohong Siwu Decoction by using ultra high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(22): 4131-4147.
- [75] 苏圆锦, 奚佳玉, 史奇, 等. 药食同源中药党参的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2607-2617.
- [76] 兰晓燕, 周利, 李翔, 等. 党参的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2020-2040.
- [77] 刘翠. 基于山楂炒焦前后组方大山楂丸的效应物质及作用机制研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2022.
- [78] 王和宇, 黄仁嵩, 焦传新, 等. UPLC-MS 法分析红参中人参皂苷及在 2 型糖尿病大鼠体内代谢研究 [J]. *质谱学报*, 2021, 42(6): 1091-1099.
- [79] 蒋文丽, 朱晓涵, 钟铭慧, 等. 阿胶制品中典型明胶特征性多肽的鉴定 [J]. *食品工业科技*, 2023, 44(12): 73-80.
- [80] 杨帅, 鲁婷婷, 周祖英, 等. 阿胶化学成分和药理作用及质量控制研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(8): 806-816.
- [81] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2023, 51(6): 110-114.
- [82] 张留记, 王建霞, 屠万倩, 等. 生地黄与熟地黄中 5 个苷类成分和总多糖的含量比较 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(4): 566-571.
- [83] 王慧森, 刘明, 李更生. HPLC 测定生地黄中地黄苷 A 和 D [J]. *中草药*, 2007, 38(11): 1732-1733.
- [84] 樊伟旭, 詹志来, 侯芳洁, 等. 红参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(1): 137-149.
- [85] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2023, 51(3): 112-115.
- [86] 边惠琴, 武晓玉, 夏鹏飞, 等. 党参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(3): 337-344.
- [87] 任伟光, 张翠英. 山楂的研究进展与质量标志物的预测研究 [J]. *西北药理学杂志*, 2023, 38(4): 214-220.
- [88] 董嘉琪, 陈金鹏, 龚苏晓, 等. 山楂的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2801-2818.
- [89] Li X, Zhang Y, Hong Z P, *et al*. Transcriptome profiling analysis reveals the potential mechanisms of three bioactive ingredients of Fufang E'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 616.
- [90] 刘福君, 赵修南, 汤建芳, 等. 地黄寡糖对 SAMP8 小鼠造血祖细胞增殖的作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1998, 12(2): 48-51.
- [91] He W, Tao W W, Zhang F, *et al*. Lobetyolin induces apoptosis of colon cancer cells by inhibiting glutamine metabolism [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3359-3369.
- [92] Phan N H T, Thuan N T D, Hien N T T, *et al*. Polyacetylene and phenolic constituents from the roots of *Codonopsis javanica* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(9): 2314-2320.
- [93] Shen J, Lu X G, Du W C, *et al*. Lobetyol activate MAPK pathways associated with G₁/S cell cycle arrest and apoptosis in MKN45 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 120-127.
- [94] Cheng L, Zhai H Q, Du J, *et al*. Lobetyolin inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis by downregulating ASCT2 in gastric cancer [J]. *Cytotechnology*, 2023, 75(5): 435-448.
- [95] 字磊, 李艳娟, 李艳芹, 等. 中药复方配伍机制研究方法/策略进展 [J]. *中国药房*, 2023, 34(11): 1393-1398.
- [96] 张淹, 王春艳, 赵婷婷, 等. HPLC-MS 同时测定复方阿胶浆中的 5 种药效成分 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(4): 551-554.
- [97] 石晓晨, 刘红艳, 刘谦, 等. 一测多评法测定山楂中 7 种成分含量 [J]. *中药材*, 2019, 42(1): 116-121.
- [98] 何嘉伟, 江汉美, 黄振阳. HS-SPME-GC-MS 分析山楂不同部位的挥发性成分 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(4): 40-43.

[责任编辑 赵慧亮]