

三物黄芩汤的研究进展及其质量标志物（Q-Marker）预测

郭瑜婕^{1,2}, 王诗琪¹, 吴晓彤¹, 张桂芝^{1,2}, 符棘玉^{1,2}, 龚普阳³, 贺建华^{1,2*}, 卢山^{1,2*}

1. 湖北中医药大学药学院, 药物制剂中心, 湖北 武汉 430065

2. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430065

3. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

摘要: 三物黄芩汤 (Sanwu Huangqin Decoction, SHD) 始载于《金匱要略》, 由黄芩、苦参、地黄 3 味药组成, 为滋阴清热之经典方剂。主要含有黄酮类、生物碱类、环烯醚萜苷类及苯乙醇苷类等化合物, 具有抗肿瘤、抑菌、抗病毒、抗过敏、抗白塞病等药理作用, 临床多用于发热性疾病、红斑性肢痛症、自身免疫性肝病、皮肤性疾病等。通过对 SHD 的处方考证与历史沿革、化学成分、药理作用及现代临床应用等进行系统分析, 并在此基础上, 依据中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的五原则对 SHD 的 Q-Marker 进行预测, 黄芩中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A, 苦参中苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、槐果碱、槐定碱、三叶豆紫檀苷、苦参酮, 地黄中梓醇、地黄苷 D 可初步确定为 SHD 的 Q-Marker, 为完善 SHD 的制剂过程中质量溯源体系及其质量评价与控制体系奠定一定的基础。

关键词: 三物黄芩汤; 临床应用; 质量标志物; 黄芩苷; 黄芩素; 千层纸素 A; 苦参碱; 氧化苦参碱; 槐果碱; 梓醇; 地黄苷 D
中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)12-4256-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.032

Research progress and quality marker prediction of Sanwu Huangqin Decoction

GUO Yujie^{1,2}, WANG Shiqi¹, WU Xiaotong¹, ZHANG Guizhi^{1,2}, FU Jiyu^{1,2}, GONG Puyang³, HE Jianhua^{1,2}, LU Shan^{1,2}

1. Research Center for Pharmaceutical Preparations, School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China

3. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: Sanwu Huangqin Decoction (三物黄芩汤, SHD), firstly recorded in the “Synopsis of Golden Chamber” written by Zhang Zhongjing, consists of Huangqin (*Scutellariae Radix*), Kushen (*Sophorae Flavescentis Radix*) and Dihuang (*Rehmanniae Radix*), which is a classic prescription for nourishing yin and clearing heat. The flavonoids, alkaloids, iridoid glycosides and phenylethanoid glycosides are the major chemical components from SHD, with the pharmacological effect of antitumor, antibacterial, antiviral, anti-allergic, anti-Bechet’s disease, ect. Clinically, it is mainly applied to treat the febrile diseases, erythromelalgia, autoimmune liver diseases, skin diseases and so on. The prescription research and historical origin, chemical composition, pharmacological effect and modern clinical application of SHD are systematically reviewed. Furthermore, the quality marker (Q-Marker) of SHD are predicted through the “five principles”. The results show that baicalin, baicalein, wogonoside, wogonin and oroxylin A in *Scutellariae Radix*, matrine, oxymatrine, oxsophocarpine, sophocarpine, sophoridine, trifolirhizin and kurarinone in *Sophorae Flavescentis Radix* and catalpol and rehmannioside D in *Rehmanniae Radix* could be preliminarily identified as Q-Marker of SHD, which could provide a certain foundation for improving of quality traceability system and evaluation and control system in the preparation process of SHD.

Key words: Sanwu Huangqin Decoction; clinical application; quality marker; baicalin; baicalein; oroxylin A; matrine; oxymatrine; sophocarpine; catalpol; rehmannioside D

收稿日期: 2023-11-13

基金项目: 湖北省教育厅中青年人才项目 (Q20222009)

作者简介: 郭瑜婕, 博士, 讲师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: guoyujie@hbtc.edu.cn

*通信作者: 卢山, 博士, 副教授, 从事中药制剂新技术研究。E-mail: lushan9805@163.com

贺建华, 博士, 副教授, 从事中药制剂新技术研究。E-mail: jianhua11423@126.com

三物黄芩汤 (Sanwu Huangqin Decoction, SHD) 作为我国传统的经典方剂之一,首载于汉代张仲景所著《金匱要略》^[1],由黄芩、苦参、地黄组成。方中黄芩清热,苦参燥湿祛风,地黄滋阴养血,3药配伍,祛风而不燥,滋阴而不腻。SHD 主治产后血亏阴虚,风邪入里化热之证,从汉代发展至清朝,处方组成、用法和功能主治等关键信息大多沿用《金匱要略》,现代临床应用较为广泛,可用于妇科疾病、红斑性肢痛症、慢性肝病、大肠癌等疾病的治疗^[2],具有广泛的开发前景,但目前尚未有成方制剂上市。SHD 中所含化学成分众多,但对其药效物质基础和复方质量标准控制的研究仍存在不足。《中国药典》2020年版^[3]只收录了 SHD 中单味药材的含量测定指标,并未收录其复方的质量标准,目前现有 SHD 的质量研究方法指标单一,未能全面控制其质量,因此对 SHD 的质量控制方法应进一步完善。

中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 与其有效性密切相关,是反映中药质量的标示性物质^[4]。本文拟对 SHD 的处方考证与历史沿革及其现代化学成分和药理作用研究进行整理与归纳,同时,依据 Q-Marker“五原则”对其进行预测,为 SHD 的临床应用、制剂全过程中的质量溯源及其质量评价与控制体系的完善提供一定的参考。

1 SHD 的处方考证与历史沿革

1.1 数据来源和结果

基于中医智库古籍库、中医古籍全文数据库《国医典藏》等网络数据平台,以“SHD”“四肢烦热”为关键词或内容含“黄芩、苦参、地黄”及其方剂和中药的异名、别名进行文献检索。同时查阅原版古籍进行补充和校对。共获取 108 条含 SHD 的有效数据,涉及中医古籍共 42 部(其中包含日本古籍 10 部)。按成书朝代来分,汉代 1 部、唐代 1 部、宋代 4 部、明代 7 部、清代 29 部。

1.2 处方来源及衍变

SHD 首载于东汉《金匱要略》,文中记载到:“治妇人在草蓐自发露得风。四肢苦烦热,头痛者,与小柴胡汤;头不痛,但烦者,此汤主之”。原方组成及制法记载:黄芩一两、苦参二两、干地黄四两,上三味,以水八升,煮取二升,温服一升,多吐下虫。东晋《肘后备急方》^[5]:“又方,苦参二两,黄芩二两,生地黄半斤,水八升,煮取一升,分再服,或吐下毒,则愈”,其方剂药味组成与 SHD 相同,但主治伤寒时气温病 5~6 日以上者。唐代《备急千金要方》^[6]卷第三载道:“SHD,黄芩苦参各二两,干地黄四两,上咬咀,以水八升煮取二升,去滓,适寒温服一升,日二,多吐下虫”,方中黄芩用量较《金匱要略》有所增加,并补充了药材的制法及服用方法,将 3 味药材切碎煎煮后去渣服用,每日 2 次。宋代《类证活人书》^[7]卷十九产后药方载:“SHD,治妇人草蓐中伤风,上铍如麻豆大,每服四钱,水一盏半,煎八分,服之”。明清医家多依从仲景 SHD 的记载,沿用过程中出现了千金 SHD、黄芩汤等异名。千金 SHD 首载于明代《普济方》^[8],其处方组成、用法和主治较仲景方均未改变。黄芩汤首载于清代《孕育玄机》^[9],所载方剂组成在《金匱要略》基础上增加当归、川芎和人参,原文载“黄芩汤治产后伤风,四肢苦烦热,头疼。黄芩半两苦参一两生地二两,加当归、川芎,虚加人参。”按照时间顺序对部分典型古籍整理如下,见表 1。

整理分析不同朝代记载 SHD 的医籍,发现从汉代至清朝,SHD 的药味组成、药物剂量与配伍比例、功能主治稍有变化。药味组成方面,其中 28 条 (96.55%) 同《金匱要略》SHD 组成相同,即由黄芩、苦参、地黄 3 味药材组成,三者皆为生品。主要变化集中在地黄的记载上,21 条 (72.41%) 记载依从《金匱要略》为干地黄,5 条 (17.24%) 将干地黄记为生地黄,如《校注妇人良方》^[10]、《孕育玄

表 1 SHD 的组成、剂量和配伍比例

Table 1 Composition, dosage and compatibility ratio of SHD

朝代	出处	黄芩-苦参-地黄		
		原文	质量/g	配伍比例
汉	《金匱要略》	一两、二两、四两 (干地黄)	13.8、27.6、55.2	1 : 2 : 4
唐	《备急千金要方》	二两、二两、四两 (干地黄)	27.5、27.5、55.0	1 : 1 : 2
宋	《类证活人书》	半两、一两、二两 (干地黄)	20.0、40.0、80.0	1 : 2 : 4
明	《普济方》	一两、二两、四两 (干地黄)	37.3、74.6、149.2	1 : 2 : 4
清	《金匱要略论注》 ^[10]	一两、二两、四两 (干地黄)	37.3、74.6、149.2	1 : 2 : 4

机》等, 1条(3.45%)将干地黄记为生地黄, 如《妇人大全良方》^[12], 2条(6.90%)未载地黄的炮制种类, 如《不居集》^[13]、《兰台轨范》^[14]。

药物剂量方面, 分析3味药材剂量记载完全的29部医籍中SHD的剂量变化, 从汉代至明清时期, SHD全方药量随朝代演变逐渐增加, 3味药材配伍比例虽有所变化, 但总体仍依从《金匱要略》所载配伍比例, 即黄芩-苦参-地黄1:2:4, 处方组成为黄芩13.8g、苦参27.6g、地黄55.2g。唐《备急千金要方》由于黄芩用量增加1倍, 导致全方药量增加, 药材配伍比例变为1:1:2。至宋代, 古籍记载方剂组成为黄芩20.0g、苦参40.0g、地黄80.0

g, 3味药材用量都有所增加, 但配伍比例仍遵从1:2:4。明清大部分古籍所载SHD剂量组成为黄芩37.3g、苦参74.6g、地黄149.2g, 少部分由于黄芩、苦参用量变化导致药材配伍比例改变, 如明代《校注妇人良方》苦参用量减少一倍导致配伍比例变为1:1:4。进一步利用Cytoscape 3.9.1软件对SHD药材配伍比例进行可视化分析, 以古籍-朝代-配伍比例为节点, 以各节点度值进行排列, 图标大小和颜色深浅表示该节点出现的频数大小, 见图1。SHD的古籍主要集中于清代, 3味药材配伍比例出现频数顺序依次为: 25次(1:2:4)、3次(1:1:2)、1次(1:1:4)。

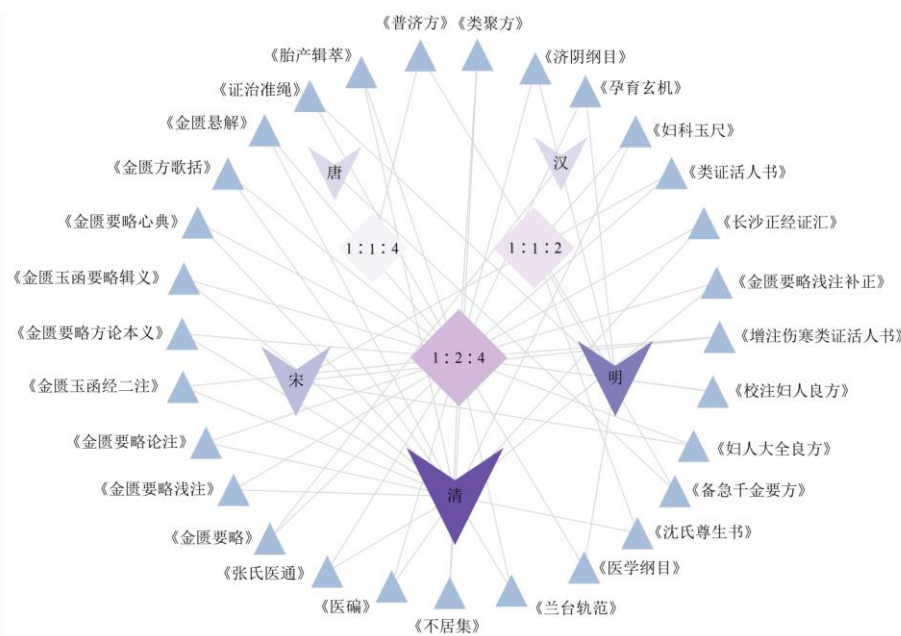


图1 SHD药材配伍比例的可视化分析

Fig. 1 Visual analysis of compatibility ratio of SHD

功能主治方面, 29部医籍均遵从仲景方“治妇人在草蓐, 自发露得风, 四肢苦烦热, 头不痛, 但烦者”。从汉代至明朝, SHD功能主治未发生明显改变, 仅在清朝其适用范围有所扩展, 可用于手足心热、心胸烦闷及妇人血证头痛等。

剂型与制法方面, 汉代《金匱要略》所载SHD为汤剂, 原制法为“上三味, 以水八升, 煮取二升, 温服一升”。唐宋时期, SHD的剂型类似为煮散剂, 如唐代《备急千金要方》中“上咬咀, 以水八升煮取二升, 去滓, 适寒温服一升”, 宋代《类证活人书》《增注伤寒类证活人书》^[15]、《妇人良方大全》等要求将药材锉成麻豆大小, 取4钱, 用一盏半或一盏的水煎煮后温服。后世古籍多遵从《金匱要略》的

制法, 皆为汤剂, 只是煮取水量有所差异。按《中国科学技术史·度量衡卷》^[16]换算SHD的推荐制法, 以水1600mL煎煮黄芩13.8g、苦参27.6g、地黄55.2g, 煮取400mL, 温服200mL。

通过对SHD的处方来源及其历史衍变进行考证, 可知SHD首载于汉代《金匱要略》, 由黄芩-苦参-地黄以1:2:4配伍组成, 主要用于治疗妇人产后血虚风入而成热之证。后世医籍大多沿用仲景方中SHD的药味组成、配伍比例及剂型制法, 但在处方用量和功能主治等稍有变化。其中, SHD中3味药材的用量和全方总剂量随着朝代更迭呈现由小到大的趋势, 汉代全方总剂量为96.6g(黄芩13.8g、苦参27.6g、地黄55.2g), 宋代全方总剂量为120.0

g (黄芩 20.0 g、苦参 40.0 g、地黄 80.0 g), 明清时期全方总剂量为 261.1 g (黄芩 37.3 g、苦参 74.6 g、地黄 149.2 g); 功能主治方面, 后世医籍基本依从仲景方的记载, 清朝时期扩展治疗手足心热、血症头痛、疝劳等, 推测可能与方剂剂量增加有关。

2 SHD 的现代研究

2.1 主要化学成分

2.1.1 单味药材化学成分 现有研究表明, 黄芩中化学成分包括黄酮及其苷类、挥发油类及多糖类等, 其中, 现已鉴定出的黄酮及其苷类成分共有 150 余种、挥发油类成分有 60 余种、多糖类成分有 6 种^[17]。陈馨等^[18]采用液质联用技术从黄芩水煎液中鉴定出黄芩苷、二氢黄芩苷、汉黄芩苷、5,7,2-三羟基黄酮、黄芩素、去甲汉黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A 等 125 种化合物。陈欣等^[19]采用水蒸气蒸馏法结合气质联用技术从海南黄芩中鉴定出 54 种挥发油成分, 包括石竹烯、邻苯二甲酸单乙基己基酯和 4-乙基-2-甲氧基苯酚等。刘鹏等^[20]等通过水提醇沉法提取黄芩多糖, 发现其中第 3 组分的多糖峰值高, 峰型好, 由果糖、甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖、岩藻糖组成。

苦参中的化学成分包括生物碱类、黄酮类、脂肪酸类等。目前, 研究者已经从苦参根中共鉴定出约 60 种生物碱和超过 130 种黄酮类化合物^[21-22]。张晓雪等^[23]采用液质联用技术从 5 年生苦参根的甲醇提取物中鉴定出苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱、金雀花碱、臭豆碱、羽扇豆碱等 47 种生物碱类成分, 其骨架类型主要为苦参碱型和金雀花碱型生物碱。李国仙^[24]通过多种分离材料和色谱技术纯化苦参根 95% 乙醇提取物, 并运用质谱和核磁共振等多种波谱技术鉴定出苦参酮、降苦参酮、高丽槐素、三叶豆紫檀苷、槐黄醇、苦参啶、苦参醇 S、苦参醇 W 等 54 种化合物。牛克彦等^[25]采用气质联用技术分析苦参脂肪酸的组成, 发现其亚麻酸、亚油酸、棕榈酸和油酸含量较高。

地黄的主要化学成分有环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类、糖类等 200 余种, 其中, 环烯醚萜类 86 种、紫罗兰酮类 32 种、苯乙醇类 31 种和三萜类 9 种^[26]。朱徐东等^[27]采用液质联用技术从 5 种地黄炮制品中共鉴定出梓醇、地黄苷 A、地黄苷 C、地黄苷 D、密力特苷、栀子苷、京尼平苷酸等 34 种化学成分。卢兴美等^[28]发现地黄炮制前后差异性成分为地黄苦苷元、地黄苷、地黄新萜 E、地黄新萜 F、野

菰酸、橙皮苷、柚皮苷等 32 种成分。薛淑娟等^[29]采用高效液相色谱-蒸发光检测器法对 4 种地黄炮制品中果糖、甘露糖、葡萄糖等 8 种单糖的含量进行测定。

综上, SHD 中单味药材化学成分的研究主要侧重于含量较高、易分离鉴定的化合物, 如黄酮及其苷类、生物碱类、环烯醚萜苷类及苯乙醇苷类等成分, 对微量组分、维生素等其他类成分及金属元素的研究则较少。

2.1.2 复方化学成分 中药复方化学成分复杂, 其药效物质基础是质量控制研究的关键。与单味药相比, 对 SHD 复方分离、鉴定的研究较少。SHD 主要含有黄酮类、生物碱类、环烯醚萜苷类及苯乙醇苷类化合物。Zhou 等^[30]采用液质联用技术从 SHD 水煎液中鉴定出黄芩苷、二氢黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、氧化苦参碱、苦参碱、槐定碱、槐果碱、氧化槐果碱、地黄苷 D、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等 30 种化合物, 其中 15 种源于黄芩, 6 种源于苦参, 9 种源于地黄。Zhang 等^[31]采用高效液相色谱同时测定了 SHD 中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、氧化槐果碱、氧化苦参碱和苦参碱的含量。然而现有关于 SHD 复方化学成分的研究大多集中于其单味药材的有效成分, 多数为黄酮类及生物碱类等小分子化合物, 而对方中所含多糖类等大分子化合物的研究则较少。此外, SHD 中 3 味药合煎后化学成分间的相互作用及是否会产生新的化合物类型等报道较为缺乏, 其可能也是影响 SHD 质量的潜在因素之一。

2.2 药理作用

2.2.1 抗肿瘤 现代药理研究表明, SHD 的抗肿瘤作用可能与恢复肠道菌群失调、抑制炎症因子表达等有关。张璐等^[32]研究发现, 与对照组相比, SHD 给药治疗 12 周后, 条件性基因敲除 $APC^{Min/+}$ 小鼠肠道腺瘤数量、大便形态和隐血等一般症状有显著改善, 粪便样本微生物测序 OTU 数量增加, 表明 SHD 可通过减少 $APC^{Min/+}$ 小鼠肠道肿瘤数量、改善肠道菌群结构及多样性发挥其抗肿瘤作用。Zhou 等^[30]通过研究 SHD 对氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱导的结直肠癌小鼠模型的影响, 发现其可通过恢复回肠上皮细胞闭锁小带蛋白-1、紧密连接蛋白-1 表达, 显著抑制脂多糖激活的 Toll 样受体 4/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号传导, 降低模型小鼠结肠肿瘤数量和疾病活动指数, 从而发挥其治疗

结肠癌的作用。

2.2.2 抑菌 SHD 及其部分活性成分如生物碱、黄酮对多种细菌和真菌都有较好的抑制作用。张蕾^[33]研究发现黄芩、苦参中提取分离得到的大部分化合物对白色念珠菌具有显著的抑制作用, 最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 均 < 25.0 $\mu\text{g/mL}$, 而对金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌作用则较弱。唐海燕^[34]采用琼脂二倍稀释法探究 SHD 制备成的三物黄芩颗粒对 80 株临床分离的细菌和真菌的体外抑菌效果, 发现三物黄芩颗粒对白念珠菌的抑制效果最好 (MIC \leq 0.125 mg/mL), 其次是溶血性链球菌 (MIC \leq 7.8 mg/mL)、肺炎链球菌 (MIC 为 7.8 mg/mL)。

2.2.3 抗病毒 SHD 可通过抑制病毒复制、减轻炎症反应发生和增强免疫功能达到抗病毒的作用。药理学实验研究表明, SHD 在体外能抑制甲型流感病毒 H1N1 型 (H1N1) 复制的不同阶段, 在体内, SHD 可通过下调流感病毒 4 种靶蛋白血凝素、神经氨酸酶、核蛋白和离子通道蛋白的表达, 从而改善 H1N1 病毒感染小鼠的临床症状^[35]。另有研究表明, SHD 可通过调控 NF- κ B 通路中 p65、磷酸化-p65、NF- κ B 激酶 α/β 、NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor α , I κ B α) 和磷酸化-I κ B α 等蛋白的表达水平, 降低血清、肺组织中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 γ 干扰素等炎症因子的含量, 促进 T、B 淋巴细胞增殖和巨噬细胞吞噬、增强自然杀伤细胞的活性, 从而减轻 H1N1 病毒小鼠的炎症反应和免疫功能紊乱^[36]。

2.2.4 抗过敏 SHD 可有效对抗 I、IV 型变态反应, 具有一定的抗过敏作用。SHD 能降低湿热证 I 型变态反应大鼠模型中血清总免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平, 减轻胃肠道细胞充血、炎性细胞浸润和肝脏细胞病变^[37]。朱晓燕^[38]运用 3 种动物模型对三物黄芩颗粒治疗急性湿疹的抗过敏机制进行研究, 采用大鼠被动皮肤过敏法建立 I 型变态反应动物模型, 通过蓝斑直径的大小判断过敏反应的严重程度, 结果显示三物黄芩颗粒 3.35、6.70、13.40 g/kg 可显著抑制卵白蛋白诱发的 I 型变态反应大鼠颅骨肥大细胞脱颗粒; 三物黄芩颗粒 6.70、13.40 g/kg 可显著减少 I 型变态反应大鼠背部皮肤蓝色反应斑直径及小鼠耳肿胀; 三物黄芩颗粒 13.40 g/kg 可显著降低致敏大鼠血清中总 IgE 含量

并显著提高豚鼠致痒阈。

2.2.5 抗白塞病 白塞病是一种全身性免疫系统疾病, 主要表现为反复口腔和会阴部溃疡、下肢结节红斑、眼部虹膜炎等^[39]。现代药理研究表明, SHD 可通过降低炎症因子水平、调节通路蛋白表达, 从而改善白塞病的症状。朴勇洙等^[40]采用虾原肌球蛋白构建白塞病小鼠模型, 发现 SHD 可通过靶向脾脏组织中 T 盒转录因子 21 mRNA 的表达, 抑制 γ 干扰素、IL-17 炎症因子水平, 达到治疗白塞病的作用。朱彬^[41]研究发现 SHD 可显著降低白塞病小鼠疾病症状积分和血清中 IL-17 及 TNF- α 水平。此外, SHD 还可显著降低白塞病小鼠外周血中炎症因子 γ 干扰素水平及磷酸化信号转导和转录激活因子 3 蛋白的表达^[42]。网络药理学和实验验证表明 SHD 可下调模型小鼠脾脏组织中 IL-4、IL-1 β 、IL-6 等 mRNA 的表达、上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3) 和 Caspase-8 等 mRNA 的表达, 进而抑制 IL-17 信号通路的活化, 治疗白塞病的效果^[43]。

目前针对 SHD 复方配伍发挥药效的物质基础及其作用靶点、分子机制等相关研究仍较匮乏。此外, 苦参中有效成分苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱等喹诺里西啶类生物碱已被证实可造成神经、脏器等多种损伤^[44-45], 但对 SHD 不良反应的研究还不够深入, 仅有急性毒性实验结果^[34]。故建议未来可深入挖掘 SHD 复方配伍的药效物质基础及其药理作用机制。

2.3 临床应用

2.3.1 发热性疾病 SHD 具有清热除烦、活血化瘀的功效, 临床上多用于手足心热、烦热症、灼热足综合征等的治疗。洪海都等^[46]阐述手足心热的病因为血瘀化热, 治疗应以清泻实热、化瘀散结为主。SHD 中黄芩清热解毒、泻火燥湿, 辅以苦参退热祛湿, 干地黄消散瘀滞, 3 药合用可减轻烦躁不安、阴血亏损等症状。另有研究表明 SHD 合四物汤加减治疗后, 患者发热减轻、手足心热及失眠痊愈^[47]。吕奎^[48]在临床实践中运用 SHD 治疗 34 例春夏季节烦热症患者, 1~4 周后, 患者周身烦热、口渴、盗汗等症状消失, 总有效率为 100%。柴浩然^[49]擅用 SHD 治疗多种虚热疑难杂症如产后虚热、五心烦热、外阴及二耳灼热等。也有研究表明 SHD 能治愈灼热足综合征^[50]。花海兵^[51]将 60 例癌性发热患者随机分为中药组、对照组, 前者予以 SHD 加减治

疗, 后者予以消炎痛栓治疗, 连续用药 10 d 后中药组总有效率 86.7%, 显著优于对照组 50%。徐银银等^[52]结合经典和临床应用, 以部位区分汗证, 全身汗出不止的自汗用桂枝附子汤治疗、色正黄如柏汁的黄汗或腋汗用黄芪芍药桂枝苦酒汤治疗、颈部以上至头部盗汗用柴胡桂枝干姜汤治疗、手足心汗用 SHD 治疗。

2.3.2 红斑性肢痛症 红斑性肢痛症是一种原因不明的肢体远端皮肤温度升高、红肿, 并产生剧烈灼热的神经系统疾病^[53]。马海涛^[54]采用 SHD 和人工冬眠合计结合治疗 24 例红斑性肢痛症患者, 12 d 内 95.8% 的患者疼痛及皮肤发红症状减轻。马成亮^[55]依据临床观察, 将肢痛症分为阴虚燥热、气阴两虚、阴阳俱虚、湿热蕴结 4 个证型。采用 SHD 加味治疗阴虚燥热型肢痛症取得较好疗效。

2.3.3 自身免疫性肝病 自身免疫性肝病是体内免疫异常引起的一组肝胆损伤性疾病, 包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎及其中 2 种同时存在的重叠综合征^[56]。王治宇等^[57]将 86 例原发性胆汁性胆管炎随机分为 2 组, 对照组采用熊去氧胆酸胶囊治疗, 观察组在此基础上给予加味 SHD。2 组肝功能和血脂变化指标及治疗前后临床症状变化有显著差异, 且观察组总有效率为 83.72%, 远高于对照组 65.12%。此外, SHD 还可用于治疗自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等^[58]。

2.3.4 皮肤性疾病 SHD 可有效抑制花生四烯酸环氧合酶代谢产物的生成、清除自由基、抑制肥大细胞释放组胺等促炎介质, 在皮肤性疾病的应用上也取得良好的临床效果。周浩^[59]根据临床观察发现运用 SHD 治疗进行期银屑病时, 患者的瘙痒、口渴、皮损等症状可得到控制, 且疾病复发率低。缪泽群等^[60]将 60 例阴伤湿热型掌跖脓疱病患者分为对照组和治疗组, 对照组口服阿维 A 胶囊治疗, 治疗组在此基础上联合 SHD 内服, 6 周后, 治疗组总有效率显著高于对照组, 且治疗组不良反应发生率显著低于对照组, 说明 SHD 在联合治疗中可提高疗效、降低不良反应。姜红红^[61]采用防己地黄汤联合 SHD 加减治疗嗜酸性粒细胞增多性皮炎患者, 服药后患者皮疹、瘙痒及水肿等症状明显减轻。研究表明, 温经汤联用 SHD 可用于治疗手心发热、耳后湿疹的灼口综合征^[62]。史文丽等^[63]运用 SHD 加味治疗乙肝相关性皮疹, 服药 9 d 后患者面部瘡癩

明显减少, 丙氨酸氨基转移酶指标恢复正常。

2.3.5 其他 除上述病证外, SHD 在临床上还可用于直肠癌、复发性阿弗他溃疡等疾病的治疗。湿热下注是直肠癌的主要病因, SHD 清热泻火之功效对直肠癌有较好的治疗效果^[64-65]。许玉波等^[66]在 SHD 治疗的 30 例白塞病患者临床观察中发现, 治疗后症状评分显著低于治疗前, 且临床痊愈率为 66.67%。王晗峰等^[67]在临床上应用加味 SHD 治疗儿童复发性阿弗他溃疡, 二诊时患儿口腔溃疡疮面缩小、舌热等症状好转, 继续服用药物三诊时患儿痊愈。另有研究表明, SHD 还可用于治疗慢性咳嗽、便秘、慢性前列腺炎、乙肝相关性肾炎、肝源性糖尿病^[63,68-69]。

综上, 虽然 SHD 在发热性疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病、皮肤性疾病等都有一定的应用, 但其文献数量较少且陈旧, 主要以病例报道、临床观察为主, 作用机制研究较为滞后, 其质量控制和评价指标不明确可能是制约其临床应用与发展的关键因素之一。

3 SHD 的 Q-Marker 预测

Q-Marker 是中药质量控制和评价的重要指标^[70-72]。本文从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境和成分可测性出发, 对 SHD 的 Q-Marker 进行预测分析。

3.1 质量传递与溯源

中药化学成分是中药复方发挥药效的物质基础, 笔者使用中药系统药理学数据库平台分别检索 SHD 中 3 味药材的成分, 结果为黄芩 (143 个)、苦参 (113 个)、地黄 (76 个), 共 332 个化学成分。根据药物筛选原则, 设定口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、药物相似度 ≥ 0.18 ^[73], 同时, 通过查阅已发表的相关文献对其进行补充^[74-80], 共得到 126 个活性成分, 其中, 39 个来自黄芩 (如黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷和千层纸素 A 等), 52 个来自苦参 (如苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱、苦参酮等), 38 个来自地黄 (梓醇、地黄苷 A、京尼平苷酸和桃叶珊瑚苷等)。

中药复方中的活性成分需要吸收入血才能发挥作用, 入血成分分析是质量传递体系的重要环节之一。张蕾^[33]对 SHD 的化学成分及其体内过程的研究结果表明, SHD 中有 7 个主要活性成分能以原型成分入血, 分别为苦参中的苦参碱、氧化苦参碱和氧化槐果碱, 黄芩中的 5,7,2',6'-四羟基黄酮、粘毛

黄芩素 III、汉黄芩素和千层纸素 A。李淑娇等^[81]运用液质联用技术分析得到 13 种黄芩入血成分, 分别为黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A、千层纸素苷等。宿美凤等^[82]分析发现苦参碱、槐定碱、氧化槐果碱、氧化苦参碱、金雀花碱等 18 种生物碱以原型入血。张雅阁等^[83]对地黄的入血成分进行分析, 确定其入血活性成分为梓醇和地黄苷 D。Tao 等^[84]采用液质联用技术对 ig 地黄提取物后大鼠的入血成分进行分析, 结果显示, 地黄中的梓醇和毛蕊花糖苷为原型入血成分。SHD 的入血成分见表 2, 为研究 SHD 的药效物质基础提供了一定的依据。

综上, 基于质量传递与溯源的原则, 从 SHD 中各药材所含成分入手, 追踪到 SHD 中 326 个化学成分、126 个活性成分, 再结合 36 个入血成分综合考量, 从而分析 SHD 的 Q-Marker。

3.2 成分特异性

3.2.1 黄芩成分的特异性分析 黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 主要含有黄酮类、挥发油类、多糖类、苯乙醇苷类等成分。一般认为黄酮及其苷类化合物是黄芩的有效物质基础, 其中黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷可以作为黄芩的特有成分^[17]。

3.2.2 苦参成分的特异性分析 苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 主要含有生物碱类、黄酮类、多糖类、萜类、脂肪酸类、醌类等化学成分。一般认为生物碱类和黄酮类化合物是苦参的有效物质基础, 其中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱、苦参酮可以作为苦参的特有成分^[85-87]。

3.2.3 地黄成分的特异性分析 地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根, 主要含有环烯醚萜苷类、糖类、氨基酸、苯乙醇苷类、脂肪酸、挥发油等化学成分。一般认为环烯醚萜苷类和多糖类化合物是地黄的有效物质基础, 其中梓醇和地黄苷 D 及多糖类可以作为地黄的特有成分^[88]。但由于地黄中多糖类成分研究以粗多糖为主, 单一多糖类成分化学结构表征及鉴定较难^[89], 因此其不适合作为 Q-Marker。

通过对单味药材可供参考的 Q-Marker 进行综合分析, 基于成分特异性, 总结得到 SHD 中潜在的 Q-Marker 成分有: 黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷、苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、槐果碱、苦参酮、梓醇和地黄苷 D。

表 2 SHD 的入血成分
Table 2 Blood components of SHD

化合物	来源
黄芩苷	黄芩
黄芩素	
汉黄芩苷	
汉黄芩素	
千层纸素 A	
千层纸素苷	
5,7,2',6'-四羟基黄酮	
粘毛黄芩素 III	
6-C-葡萄糖基-8-C-阿拉伯糖基白杨素	
5,7,2',5'-四羟基-8,6'-二甲氧基黄酮	
白杨素-7-O-葡萄糖醛酸苷	
6-甲氧基黄芩素-7-O-葡萄糖醛酸或 7-甲氧基黄芩素-6-O-葡萄糖醛酸	
黄芩素葡萄糖醛酸苷	
黄芩素-7-O-葡萄糖醛酸甲酯或黄芩素-6-O-葡萄糖醛酸甲酯	
苦参碱	苦参
氧化苦参碱	
氧化槐果碱	
槐定碱	
N-甲基金雀花碱	
苦参胺碱或异苦参胺碱	
金雀花碱	
甾甾叶碱	
leontalbinine N-oxide	
臭豆碱	
7,11-去氢苦参碱或莱曼碱	
5 α -羟基槐果碱或 9 α -羟基槐果碱或 12 α -羟基槐果碱	
lamprolobine	
槐醇	
9 α -羟基氧化槐果碱	
氧化槐叶碱	
氧化槐醇或 5 α ,9 α -二羟基苦参碱	
5 α -羟基槐果碱或 9 α -羟基槐果碱或 12 α -羟基槐果碱	
梓醇	地黄
地黄苷 D	
毛蕊花糖苷	

3.3 成分有效性

中药的有效性是确定 Q-Marker 的核心要素, SHD 的抗炎消肿、止痒、体外抑菌等功效已得到证实^[33-34,90]。有关 SHD 复方成分与药效关联的研究较少, 现有研究多关注整体药效方面。近年来, 网络

药理学可从整体层面对中药复方成分与药效进行关联分析,与传统中医药整体观原则一致,已广泛用于中药及其复方药效物质基础研究^[91]。朴勇洙等^[43]基于网络药理学方法研究 SHD 治疗白塞病的关键活性成分和潜在作用机制,结果表明黄芩素、汉黄芩素、苦参碱、槐果碱、槐定碱等活性成分可通过 B 淋巴细胞瘤-2、IL-6 等靶点有关的流体剪切力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体、IL-17、TNF 等信号通路发挥治疗作用,可能是 SHD 治疗白塞病的关键活性成分,可纳入 SHD 的 Q-Marker 候选。崔涛等^[92]采用网络药理学及分子对接技术研究黄芩有效成分抗炎作用的分子机制,发现黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷通过脂质与动脉粥样硬化、癌症通路、程序性坏死等发挥抗炎作用。孟庆刚等^[93]利用灰色关联统计方法关联液相色谱组分峰面积与解热药效数据,初步确定黄芩苷、黄芩素是黄芩解热作用的重要物质基础。苦参类生物碱具有广谱抗菌作用,其中还原型苦参碱类生物碱的抗菌作用强于氧化型^[94]。钱利武等^[95]研究发现大部分苦参碱型生物碱具有一定程度的镇痛抗炎活性,其中苦参碱、槐定碱镇痛作用相对较强,氧化苦参碱、槐果碱可明显抑制小鼠耳肿胀,苦参碱、槐果碱、槐定碱能显著抑制小鼠腹腔毛细血管通透性。王梅等^[96]采用系统溶剂法和大孔树脂分离技术,结合药效学实验,明确了多糖类、环烯醚萜苷类是生地黄发挥止血作用的药效物质基础。

综上,SHD 中黄酮类化合物如黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷等具有抗炎解热等药理作用,生物碱类如苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱等具有抗菌镇痛等药理作用,地黄多糖类及环烯醚萜苷类成分具有止血的治疗作用,可作为其 Q-Marker 筛选参考。

3.4 复方配伍环境

同一药材在不同组方中发挥的药效物质基础及功效可能存在差异,需以中药复方配伍环境为依据,预测 SHD 的 Q-Marker^[97-98]。刘斌等^[99]采用 70%乙醇回流、水煎煮不同提取方式对苦参-黄芩-生地黄 3:2:8 不同药味配伍条件下 11 种主要有效成分黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、槐果碱、苦参碱、槐定碱、氧化槐果碱、氧化苦参碱、三叶豆紫檀苷和苦参啶溶出率的影响进行研究,结果显示,3 药配伍后主要有效成分的溶出率在多数情况下大

于黄芩-苦参、黄芩-生地黄、苦参-生地黄等 2 药配伍及相应单味药,提示 3 药配伍对方中所含黄酮类成分与生物碱类成分具有较强的增溶作用。张蕾^[33]对 SHD 全方、药对配伍提取液及单味药提取液中 6 种主要有效成分的含量进行研究,结果显示,黄芩苷、氧化槐果碱、氧化苦参碱和苦参碱含量在不同药味配伍提取过程中的含量差异较大,其中,黄芩-地黄配伍煎煮时,黄芩苷可能与地黄中的化学成分相互作用导致其含量显著降低,且 3 药配伍可能会加剧苦参生物碱类成分之间的相互转化反应。此外,当黄芩总黄酮配伍到苦参总生物碱和地黄总多糖时,二者均可提高黄酮类成分的吸收、靶向分布和稳定性^[100]。提示后续研究 SHD 的过程中可重点关注复方药味配伍发生变化的内在机制,以阐明 SHD 复方配伍的药效物质基础,为 SHD 的质量控制及临床用药提供依据。

综上,基于复方的配伍环境,推测黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、苦参碱、槐果碱、槐定碱等成分可纳入其 Q-Marker 候选。

3.5 成分可测性

《中国药典》2020 年版规定黄芩、苦参、地黄含量测定成分有黄芩苷、苦参碱、氧化苦参碱、梓醇、地黄苷 D。张蕾^[33]建立了同时测定 SHD 中苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、黄芩苷、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A、白杨素等 15 种成分含量的方法。Li 等^[101]利用液质联用技术测定了 ig SHD 组方配伍、黄芩总黄酮后大鼠血浆和组织标本中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素和千层纸素 A 的含量。

王丹等^[102]建立黄芩药材的高效液相色谱指纹图谱,对黄酮类和非黄酮类等 10 个成分峰进行了指认,并对其余 17 个色谱峰进行质谱鉴定。董晓龙等^[103]通过建立苦参药材的高效液相色谱指纹图谱,确定了 17 个共有峰,并对氧化苦参碱、氧化槐果碱、苦参碱、三叶豆紫檀苷、苦参酮和降苦参酮 6 个差异性成分进行含量测定。郭晓凯等^[104]建立了地黄药材的超高效液相色谱指纹图谱,共标定 24 个共有峰,指认 15 个成分,为地黄药材的质量评价提供了依据。

综上,基于成分可测性,SHD 中的黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A、白杨素、苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、槐果碱、槐定碱、三叶豆紫檀苷、苦参酮、梓醇、地黄苷 D 等物

质可测性强, 便于 SHD 的质量控制, 可纳入 Q-Marker 候选。

根据 Q-Marker “五原则” 综合分析, 初步预测黄芩中 5 个成分 (黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉

黄芩素、千层纸素 A)、苦参中 7 个成分 (苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、槐果碱、槐定碱、三叶豆紫檀苷、苦参酮) 和地黄中 2 个成分 (梓醇、地黄苷 D) 可作为 SHD 的 Q-Marker, 见图 2。

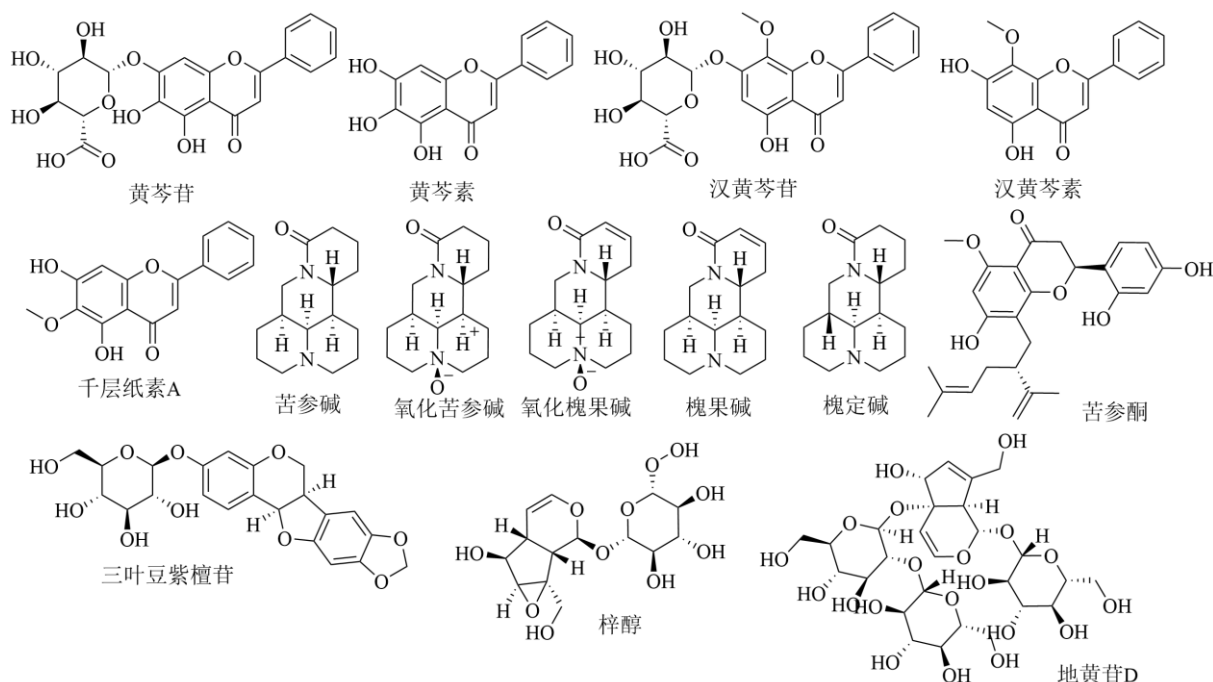


图 2 SHD 的 Q-Markers 结构

Fig. 2 Structures of Q-Markers of SHD

4 结语与展望

2018 年国家药品监督管理局颁布的《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》^[105], 经典名方制剂的功能主治、制备方法、剂型和给药途径等应与古代医籍记载基本一致。SHD 是滋阴清热的经典方剂之一, 首载于汉代《金匱要略》, 被历代医家广泛使用, 具有大量宝贵的临床用药经验。然而, SHD 的药材来源、制备方法、质量控制与评价指标等目前尚未有统一的国家标准, 故追溯其处方来源及制备方法、完善其质量控制与评价标准尤为重要。鉴于此, 本文通过整理分析古代医籍, 厘清 SHD 的历史源头、发展和变化进程, 同时对 SHD 的化学成分、药理作用和现代临床应用现状进行全面系统的梳理, 在此基础上, 从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境和成分可测性对 SHD 的 Q-Marker 进行预测, 初步推测黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A、苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、槐果碱、槐定碱、三叶豆紫檀苷、苦参酮、梓醇、地黄苷 D 可作

为 SHD 的 Q-Marker。

近年来, 不少研究发现中药汤剂中存在超分子自组装现象, 已被应用于递送药物、捕获污染物、合成纳米材料等领域^[106]。中药在煎煮过程中, 水溶性成分、脂溶性成分和不溶性成分共存于煎液中, 各组分间可能发生复杂反应形成胶体颗粒和混悬液等。现有文献研究表明, SHD 在煎煮过程中不同药味成分间可能会发生内在物理化学变化, 产生新的药效物质基础。但关于 SHD 配伍过程中化学成分间相互作用对药效的影响机制研究还缺乏报道, 因此, 在后续研究中, 可进一步挖掘 SHD 配伍及煎煮过程中成分间相互作用机制, 以阐明 SHD 的药效物质基础及其作用机制, 为 SHD 的 Q-Marker 预测提供更多的数据支撑。此外, 现有研究表明地黄多糖也具有较好的药理活性, 在未来 SHD 质量研究中, 可考虑将多糖类成分纳入研究范围, 为进一步完善 SHD 的制剂全过程质量溯源体系的建立及其质量评价与控制方法的开发提供一定的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张仲景. 金匱要略 [M]. 徐成贺主编. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 426.
- [2] 张兆洲, 王炎, 李琦. 三物黄芩汤研究概述及其应用展望 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1551-1554.
- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 129-130.
- [4] 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.
- [5] 葛洪. 肘后备急方 [M]. 汪剑, 邹运国, 罗思航整理. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 28.
- [6] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 69.
- [7] 朱肱原. 类证活人书 [M]. 唐迎雪等点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 174.
- [8] 朱汜. 普济方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959: 732.
- [9] 陶本学. 孕育玄机 [M]. 周国琪点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 120.
- [10] 徐彬. 金匱要略论注 [M]. 叶进点评. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 240.
- [11] 陈自明. 校注妇人良方 [M]. 薛立斋注. 上海: 上海科技卫生出版社, 1959: 466.
- [12] 陈自明. 妇人大全良方 [M]. 第2版. 刘洋校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 419.
- [13] 吴澄. 不居集 [M]. 达美君等校注. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 276.
- [14] 徐灵胎. 兰台轨范 [M]. 第2版. 陈婷校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 244.
- [15] 朱肱. 伤寒类证活人书 [M]. 刘从明, 魏民, 于峥校注. 北京: 中医古籍出版社, 2012: 277.
- [16] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史·度量衡卷 [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 212.
- [17] 姜钰婷, 贺超, 任田田, 等. 黄芩化学成分与药理作用研究进展 [J]. 化工科技, 2022, 30(6): 93-100.
- [18] 陈馨, 张欣然, 牟立婷, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap-MS鉴定黄芩的化学成分及血中移行成分 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2722-2732.
- [19] 陈欣, 陈光英, 陈文豪, 等. 海南黄芩挥发油成分分析及生物活性研究 [J]. 热带农业科学, 2016, 36(5): 93-97.
- [20] 刘鹏, 李静静, 乔彦良, 等. 黄芩多糖的提取及结构表征 [J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(6): 2518-2530.
- [21] 李凡, 杨远贵, 谷丽华, 等. 苦参的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 84-100.
- [22] 王铭洋, 宋慧芳, 王璐, 等. 苦参开花期不同组织黄酮类成分分析及网络药理学研究 [J]. 药学学报, 2023, 58(5): 1317-1327.
- [23] 张晓雪, 杜宇, 张泽坤, 等. 苦参不同组织中生物碱类成分的LC-MS分析 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2388-2397.
- [24] 李国仙. 苦参中黄酮类成分的制备及生物活性评价 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2021.
- [25] 牛克彦, 赵保堂, 王俊龙, 等. 苦参脂肪酸组成成分的GC-MS分析 [J]. 甘肃科技, 2009, 25(04): 57-59.
- [26] 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.
- [27] 朱徐东, 丁银平, 姚伟, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS^E技术结合UNIFI软件建立不同地黄炮制品的特征图谱方法 [J]. 中药材, 2023, 46(1): 73-78.
- [28] 卢兴美, 钟凌云, 王硕, 等. 基于UHPLC-LTQ-Orbitrap MS分析不同炮制工艺对地黄化学成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 399-414.
- [29] 薛淑娟, 陈越, 陈随清, 等. HPLC-ELSD法同时测定地黄及其不同炮制品中8个糖类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(6): 939-949.
- [30] Zhou Y L, Feng Y Y, Cen R, *et al.* San-Wu-Huang-Qin decoction attenuates tumorigenesis and mucosal barrier impairment in the AOM/DSS model by targeting gut microbiome [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153966.
- [31] Zhang L, Xu L, Tan X J, *et al.* Simultaneous determination of baicalin, baicalein, wogonin, oxysophocarpine, oxymatrine and matrine in the Chinese herbal preparation of Sanwu-Huangqin-Tang by ion-paired HPLC [J]. *Chromatographia*, 2007, 66(1/2): 115-120.
- [32] 张璐, 隋华, 伏杰, 等. 经方对条件性基因敲除APC^{Min/+}小鼠肠道腺瘤发生和肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2327-2332.
- [33] 张蕾. 三物黄芩汤质量评价方法和相关成分药动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [34] 唐海燕. 三物黄芩颗粒治疗急性湿疹的相关药效学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [35] Ma Q H, Yu Q T, Xing X F, *et al.* San Wu Huangqin Decoction, a Chinese herbal formula, inhibits influenza A/PR/8/34 (H1N1) virus infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Viruses*, 2018, 10(3): 117.
- [36] Ma Q H, Ren M Y, Luo J B. San Wu Huangqin Decoction regulates inflammation and immune dysfunction induced by influenza virus by regulating the NF- κ B signaling pathway in H1N1-infected mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 112800.
- [37] 古国明. 不同配伍中药对湿热证I型变态反应大鼠模型的疗效对比研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [38] 朱晓燕. 三物黄芩颗粒治疗急性湿疹的抗过敏机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [39] 刘盛秀. 白塞病发病机制研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25(5): 310-313.
- [40] 朴勇洙, 孙姐男, 邵音, 等. 三物黄芩汤对白塞病模型小鼠IFN- γ 、IL-17A水平的影响 [J]. 海南医学院学报,

- 2020, 26(7): 486-491.
- [41] 朱彬. 三物黄芩汤对白塞氏病模型小鼠 IL-17 和 TNF- α 影响研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [42] 朴勇洙, 张京, 王欣波, 等. 三物黄芩汤对白塞氏病小鼠炎症因子及 STAT3 蛋白的影响 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 22-26.
- [43] 朴勇洙, 孙姐男, 张岩, 等. 基于网络药理学分析三物黄芩汤治疗白塞病的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(9): 677-685.
- [44] 余登香, 王淑娜, 傅月朦, 等. 山豆根中生物碱类成分的毒性及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 262-271.
- [45] 熊乐乐, 张静, 邓维. 苦参的主要成分及质谱裂解规律研究进展 [J]. 药品评价, 2022, 19(13): 823-829.
- [46] 洪海都, 王蕴涵. 从血瘀发热论治手足心热 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(6): 76-77.
- [47] 洪海都, 王蕴涵. 三物黄芩汤合四物汤治疗手足心热 1 例 [J]. 中国民间疗法, 2016, 24(8): 55.
- [48] 吕奎. 三物黄芩汤治疗烦热症 34 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2001, 15(4): 33.
- [49] 柴瑞霖. 柴浩然运用三物黄芩汤治疗虚热验案举隅 [J]. 陕西中医, 1995, 16(4): 167-168.
- [50] 马丽荣, 杨秀清. 三物黄芩汤治愈灼热足综合征 [J]. 吉林中医药, 1992, 12(1): 27.
- [51] 花海兵. 三物黄芩汤加减治疗癌性发热 30 例 [J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(8): 463.
- [52] 徐银银, 王艺晴, 王子安, 等. 经方汗证治验 [J]. 社区医学杂志, 2021, 19(1): 48-50.
- [53] 张倩, 葛兰, 宋志强. 红斑性肢痛症的诊治 [J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(6): 369-371.
- [54] 马海涛. 中西医结合治疗红斑性肢痛症 24 例 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(5): 404.
- [55] 马成亮. 消渴病肢痛症治疗体会 [J]. 实用中医内科杂志, 2000, 14(1): 41.
- [56] 彭雪莹, 李慧, 赵美云, 等. 自身免疫性肝病发病机制的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(5): 588-591.
- [57] 王治宇, 梁学琳. 加味三物黄芩汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(5): 343-344.
- [58] 史文丽. 三物黄芩汤在自身免疫性肝病中的临床新用 [J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 110-111.
- [59] 周浩. 三物黄芩汤治疗进行期银屑病的新思路 [J]. 养生保健指南, 2017(51): 199.
- [60] 缪泽群, 孙祥银, 盛晚香, 等. 三物黄芩汤联合阿维 A 治疗阴伤湿热型掌跖脓疱病临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(1): 19-21.
- [61] 姜红红. 防己地黄汤治疗皮肤病验案 3 则 [J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(21): 81-84.
- [62] 宋攀, 白杨华, 何莉莎. 运用方证辨证治疗灼口综合征验案三则 [J]. 环球中医药, 2021, 14(1): 151-153.
- [63] 史文丽, 唐善令, 张伟, 等. 三物黄芩汤的临床新用 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(1): 70-71.
- [64] 王三虎. 王三虎治疗结肠癌验案 2 则 [J]. 四川中医, 2016, 34(1): 112-113.
- [65] 王三虎. 三物黄芩汤 [J]. 河南中医, 2016, 36(02): 209.
- [66] 许玉波, 朴勇洙, 于洋洋. 三物黄芩汤治疗白塞氏病 30 例临床疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A2): 143.
- [67] 王晗峰, 朱叶珊, 孙彦敏. 加味三物黄芩汤治疗儿童复发性阿弗他溃疡验案举隅 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(35): 255.
- [68] 苏惠萍, 吴华阳, 王林洋, 等. 经方治疗慢性咳嗽的临床举隅 [J]. 世界中医药, 2015, 10(1): 30-33.
- [69] 刘海燕, 洪靖, 张杰. 张杰运用当归贝母苦参丸探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1436-1438.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Liu H, Wang J N, Zhou W, *et al.* Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: An example using licorice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 773-793.
- [74] Tao J H, Xu J, Jiang S, *et al.* Simultaneous determination of the bioactive components in rat plasma by UPLC-MS/MS and application in pharmacokinetic studies after oral administration of *Radix Scutellariae* extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(9): e3961.
- [75] Zhang X J, Liu S, Xing J P, *et al.* Systematic study on metabolism and activity evaluation of *Radix Scutellariae* extract in rat plasma using UHPLC with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and microdialysis intensity-fading mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(7): 1704-1710.
- [76] Cang S, Liu R, Wang T Y, *et al.* Simultaneous determination of five active alkaloids from Compound Kushen Injection in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and NSCLC nude rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1126/1127: 121734.
- [77] 黄琦, 屈玟珊, 高世军, 等. 苦参生物碱和黄酮体外抑

- 菌活性比较 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(5): 577-581.
- [78] Wu H, Liu R H, Wang J Q, *et al.* Liquid chromatography-mass spectrometry in-depth analysis and *in silico* verification of the potential active ingredients of Baihe Dihuang Decoction *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(21): 3933-3958.
- [79] Chen Y X, Dai Y, Xia J, *et al.* Serum pharmacochimistry combining network pharmacology to discover the active constituents and effect of Xijiao Dihuang Tang prescription for treatment of blood-heat and blood-stasis syndrome-related disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6934812.
- [80] Li Z H, Yang G H, Wang F. Molecular mechanisms of Baihedihuang Decoction as a treatment for breast cancer related anxiety: A network pharmacology and molecular docking study [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(33): 12104-12115.
- [81] 李淑娇, 王宇卿. 基于 HPLC-Q-TOF/MS 法的黄芩血清药物化学分析 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 595-600.
- [82] 宿美凤, 雒晓梅, 王小明, 等. 基于 UHPLC-MS/MS 苦参实定性定量及其入血成分分析 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2041-2048.
- [83] 张雅阁, 李更生, 王慧森, 等. 地黄化学成分血清药物化学的初步研究 [J]. 中医研究, 2010, 23(5): 32-34.
- [84] Tao J H, Zhao M, Wang D G, *et al.* UPLC-Q-TOF/MS-based screening and identification of two major bioactive components and their metabolites in normal and CKD rat plasma, urine and feces after oral administration of *Rehmannia glutinosa* Libosch extract [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 1001: 98-106.
- [85] 马雪宁, 杨素清, 张君成, 等. 苦参药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 152-156.
- [86] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- [87] 于娜. 苦参黄酮类化合物药理作用的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(4): 304-307.
- [88] 朱珏, 朱香梅, 石雨荷, 等. 地黄的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中药材, 2022, 45(5): 1273-1281.
- [89] 王清泉, 宋景, 李亚男, 等. 地黄多糖的提取纯化及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3734-3744.
- [90] 霍晓玲. 不同配伍方法对湿热证变态反应动物模型抗炎作用的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [91] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [92] 崔涛, 姜亚平, 郭倩, 等. 基于网络药理学分析黄芩有效成分的抗炎作用机制 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(34): 9-12.
- [93] 孟庆刚, 王微, 李强, 等. 黄芩解热作用的谱效关系研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 379-383.
- [94] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗菌药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药理学, 2018, 15(3): 369-374.
- [95] 钱利武, 戴五好, 周国勤, 等. 苦参及山豆根主要生物碱镇痛抗炎作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1593-1596.
- [96] 王梅, 张丽娟, 郭东艳. 生地黄止血作用药效物质基础的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1938-1939.
- [97] 劳梓滢, 蒋智锐, 张靖怡, 等. 小柴胡汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6520-6530.
- [98] 陈静梅, 李泽宇, 梁秋明, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和网络药理学的加味四逆散 (颗粒) 质量标志物分析及含量测定方法的建立 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6682-6693.
- [99] 刘斌, 石任兵. 苦参汤不同配伍和提取溶剂对 11 种主要有效成分溶出率的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(4): 574-576.
- [100] 周杰, 商雪莹, 杜慧琴, 等. 三物黄芩汤组分 (群) 配伍在大鼠肝微粒体孵育模型中的相互作用 [J]. 中成药, 2017, 39(9): 1813-1819.
- [101] Li T T, Feng Z Q, Yao M C, *et al.* Comparative pharmacokinetic and tissue distribution study of baicalin, baicalein, wogonoside, wogonin and oroxylin-a after oral administration of Component compatibility of SHT and total flavonoids fractions of *Radix Scutellariae* to rats [J]. *Anal Methods*, 2014, 6(15): 5799-5807.
- [102] 王丹, 张秋燕, 杨兴鑫, 等. 基于 HPLC 指纹图谱的黄芩道地药材与非道地药材的鉴别研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1951-1960.
- [103] 董晓龙, 沈佳捷, 朱佳钰, 等. 苦参的指纹图谱建立及差异性成分含量测定 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 298-302.
- [104] 郭晓凯, 薛淑娟, 陈随清. UPLC 指纹图谱及多指标成分含量测定的地黄质量评价 [J]. 中药材, 2021, 44(4): 917-923.
- [105] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》的公告 (2018 年第 27 号) [EB/OL]. (2018-06-01) [2023-11-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzhef>g/20180601163901361.html.
- [106] Hou Y, Zou L, Li Q, *et al.* Supramolecular assemblies based on natural small molecules: Union would be effective [J]. *Materials Today Bio*, 2022, 15: 100327.