

青黛化学成分、药理作用、临床应用及不良反应研究进展

杨立国^{1,2}, 萨如拉^{1,2}, 包文龙^{1,2}

1. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古 通辽 028000

2. 蒙药研发国家地方联合工程研究中心, 内蒙古 通辽 028000

摘要: 青黛为爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia*、蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* 或十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* 的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒, 含有碳酸钙、二氧化硅等无机成分和生物碱、有机酸、二萜、三萜、甾体等有机成分, 具有抗病毒、抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用, 临床用于溃疡性结肠炎、银屑病、急性早幼粒细胞白血病、特应性皮炎等症, 长期大量服用可致肝损伤、肺动脉高压、急性结肠炎、肠套叠、肾损伤等不良反应。综述了青黛化学成分、药理作用、临床应用、不良反应等方面研究进展, 为青黛的深入研究开发提供参考。

关键词: 青黛; 抗病毒; 抗炎; 抗菌; 抗氧化; 抗肿瘤; 免疫调节

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)16-6601-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.031

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects, clinical applications and adverse reactions of *Indigo Naturalis*

YANG Ligu^{1,2}, SA Rula^{1,2}, BAO Wenlong^{1,2}

1. College of Mongolian Medicine and Pharmacy, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China

2. National and Local Joint Engineering Research Center for Mongolian Medicine Research and Development, Tongliao 028000, China

Abstract: Qingdai (*Indigo Naturalis*) is a dried powder, lump, or granule prepared from the leaves or stems and leaves of *Baphicacanthus cusia*, *Polygonum tinctorium* or *Isatis indigotica*. *Indigo Naturalis* contains inorganic components such as calcium carbonate and silicon dioxide, as well as organic components such as alkaloids, organic acids, diterpenoids, triterpenoids, steroids, etc. *Indigo Naturalis* has anti-viral, anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, antitumor, and immunomodulatory effects. *Indigo Naturalis* is clinically used for ulcerative colitis, psoriasis, acute promyelocytic leukemia, atopic dermatitis, etc. Long-term and excessive consumption of *Indigo Naturalis* can cause toxic side effects such as liver damage, pulmonary arterial hypertension, acute colitis, intussusception, and kidney damage. This article reviews the research progress in the chemical composition, pharmacological effects, clinical applications, and toxic side effects of *Indigo Naturalis*, providing a reference for the in-depth research and development of *Indigo Naturalis*.

Key words: *Indigo Naturalis*; anti-viral; anti-inflammatory; antibacterial; antioxidant; antitumor; immunomodulation

青黛为爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek.、蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait.或十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort.的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒, 味咸、性寒, 具有清热解毒、凉血消斑、泻火定惊的功效, 临床用于温毒发斑、血热吐衄、胸痛咳血、口疮、疔腮、喉痹、小儿惊痫等^[1], 主产于福建、四川、江苏等地, 以福建莆田仙游县所产为道地, 素有“建

青黛”之美称^[2]。青黛始载于宋《开宝本草》^[3], 后历代本草多有记载; 自 1963 年至今, 历版《中国药典》均有收载。青黛应用广泛, 在复方青黛丸、黛蛤散、桂林西瓜霜、当归龙荟丸、口腔溃疡散、五福化毒丸等 30 余种成方制剂中均有使用^[4]。近年来, 青黛因在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、银屑病、急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 中发挥的独特疗效而

收稿日期: 2026-03-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260681); 研究生培养费项目 (500150033)

作者简介: 杨立国, 博士, 副教授, 从事蒙药化学成分研究。E-mail: yangliguo5366@163.com

引起国内外学者的广泛关注^[5]。当前虽有综述对青黛的化学成分、药理作用及临床应用等进行了总结^[6-7]，但尚缺乏化学成分的梳理、对青黛及其主要活性成分药理作用的深入总结，及对青黛毒性成分和质量控制的归纳。本文对青黛加工制作方法、化学成分、药理作用、临床应用、不良反应、质量控制等研究进展进行总结，为青黛的深入研究开发提供参考。

1 加工制作方法

青黛最早是从波斯进口用来画眉的蓝色矿物染料，后与蓝草提取物靛蓝同作药用，宋代之后进口青黛逐渐被染缸浮沫靛花替代^[8-9]。关于青黛加工制作方法，明《本草纲目》^[10]载：“南人掘地作坑，以蓝浸水一宿，入石灰搅至千下，澄去水，则青黑色。亦可干收，用染青碧。其搅起浮沫，掠出阴干，谓之靛花，即青黛”。《中药材手册》1959年版^[11]载：“将鲜苗割回后，放于木桶或大缸中，再放入清水，以叶腐烂、茎脱皮、枝脱节为度，将枝茎捞出，立即加入先用浸液淘洗并去掉砂质的石灰，须充分搅拌，以乌绿色转为深紫红色为度，捞起液面泡沫，

于烈日下晒干，即为青黛”。根据上述记载可知，青黛加工制作方法大体上可分为茎叶浸泡发酵、石灰打靛、粗靛精制等步骤，原理涉及微生物发酵、酶解、氧化、缩合、吸附、沉淀、水飞等^[12-17]（图1）。首先，马蓝、蓼蓝或菘蓝的茎叶加水浸泡至腐烂，茎叶中的吲哚苷类（如靛苷）在微生物的作用下水解形成吲哚酚，吲哚酚互变异构形成吲哚酮，部分吲哚酮被氧化形成靛红；然后，滤过弃去滤渣（茎叶浸泡发酵后残留物），向滤液中加入石灰（CaO）并搅拌通气，石灰为反应体系提供碱性环境，2分子吲哚酮在碱性条件下缩合生成靛蓝，1分子吲哚酮和1分子靛红在碱性条件下缩合生成靛玉红；因靛蓝、靛玉红水溶性差，CaCO₃ [由Ca(OH)₂和浸泡液中的CO₂生成]可为难溶于水的靛蓝、靛玉红提供可依附的载体。最后，滤过弃去滤液得到粗靛，粗靛加水搅拌至起泡，收集浮沫（靛花）晾干、干燥粉碎得青黛。需要指出的是，按照上述加工制作方法，每100千克马蓝茎叶一般可收取7~8 kg粗靛，但仅能收取0.1 kg靛花，即靛花产量难以满足现代临床用药需求，因此，当前药用青黛多为粗靛^[18-19]，

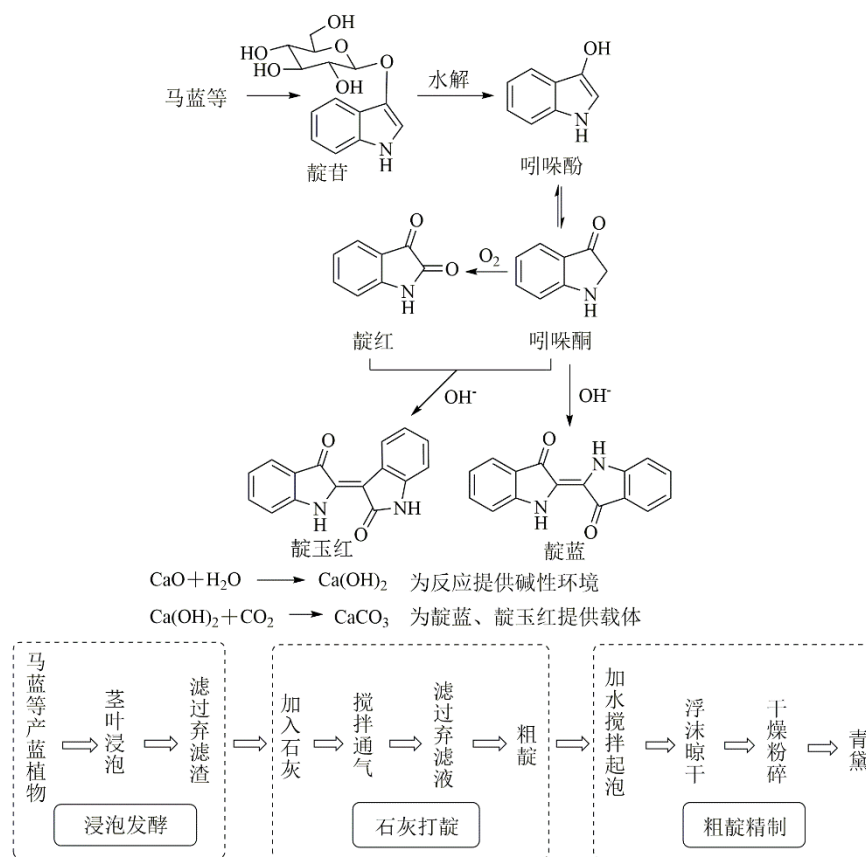


图1 青黛加工制作方法

Fig. 1 Processing method for Indigo Naturalis

粗錠中存在石灰去除不彻底情况,因此当前部分市售青黛呈强碱性^[20-21],口服后会出现胃肠不适,皮肤外用会有刺激疼痛感。

2 化学成分

青黛化学成分包含 90%的无机物和 10%的有机物,其中无机物主要是 CaCO₃、SiO₂、CaO 等^[22-23],有机物为生物碱类、有机酸类、二萜和三萜类、甾体类、挥发性成分、氨基酸类和其他类成分。

2.1 生物碱类

生物碱是青黛的主要活性成分。从青黛中共分离鉴定了 24 个生物碱类成分,其中简单吲哚类 8 个(1~8)、吲哚二聚体 5 个(9~13)、喹唑啉酮类 3 个(14~16)、吲哚喹唑啉酮衍生物 3 个(17~19)、吲哚三聚体 1 个(20)、吲哚二萜聚合物 1 个(21)、胺类生物碱 1 个(22)、苯并噁唑酮类 1 个(23)、苯并噁嗪类 1 个(24)。青黛中生物碱类成分见表 1。

表 1 青黛中生物碱类成分
Table 1 Alkaloids in *Indigo Naturalis*

序号	化合物名称	分子式	文献	序号	化合物名称	分子式	文献
1	靛红	C ₈ H ₅ NO ₂	24	13	hydroxyindirubin	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₃	30
2	3-hydroxy-3-methyl oxindole	C ₉ H ₉ NO ₂	25	14	quinazoline-2,4-dione	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂	30
3	3-ethyl-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-indol-2-one	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	25	15	3-(2'-carboxyphenyl)-4-(3H)-quinazolinone	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	30
4	吲哚-3-甲酸	C ₉ H ₇ NO ₂	25	16	4(3H)-quinazolinone	C ₈ H ₆ N ₂ O	30
5	吲哚	C ₈ H ₇ N	26	17	色胺酮	C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₂	31
6	吲哚-3-甲醛	C ₉ H ₇ NO	26	18	青黛酮	C ₂₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	32
7	靛苷	C ₁₄ H ₁₇ NO ₆	26	19	indigodole B	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	29
8	吲哚酚	C ₈ H ₇ NO	18	20	indigodole A	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₃	29
9	靛蓝	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	27	21	pulveratinol	C ₂₈ H ₄₅ NO ₂	25
10	靛玉红	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	27	22	N-苯基-2-萘胺	C ₁₆ H ₁₃ N	28
11	异靛蓝	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	28	23	2-benzoxazolinone	C ₇ H ₅ NO ₂	29
12	indigodole C	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O	29	24	2-hydroxy-1,4-benzoxazin-3-one	C ₈ H ₇ NO ₃	30

2.2 有机酸类

从青黛中共分离鉴定 7 个有机酸类成分,包括脂肪酸 4 个(25~28)、芳香酸 1 个(29)、脂肪酸和芳香酸聚合物 2 个(30、31)。青黛中有机酸类成分见表 2。

分见表 2。

2.3 二萜和三萜类

从青黛中共分离鉴定二萜类成分 6 个(32~37)和三萜类成分 4 个(38~41)。青黛中二萜类、三萜

表 2 青黛中有机酸、二萜、三萜和甾体类成分

Table 2 Organic acids, diterpenoids, triterpenoids and steroids in *Indigo Naturalis*

序号	化合物名称	分子式	文献	序号	化合物名称	分子式	文献
25	threo-9,12-dihydroxyoctadec-10(E)-enoic acid	C ₂₀ H ₃₈ O ₄	25	36	新植二烯	C ₂₀ H ₃₈	33
26	erythro-9,12-dihydroxyoctadec-10(E)-enoic acid	C ₂₀ H ₃₈ O ₄	25	37	6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone	C ₁₈ H ₃₆ O	33
27	(R)-9-hydroxy-10-undecenoic acid	C ₁₁ H ₂₀ O ₃	25	38	squalene	C ₃₀ H ₅₀	33
28	正十七烷酸	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	30	39	lupenone	C ₃₀ H ₄₈ O	33
29	邻氨基苯甲酸	C ₇ H ₇ NO ₂	25	40	taraxasterol	C ₃₀ H ₅₀ O	33
30	2-(((9α,12α,10E)-17-carboxy-6,10-dihydroxyheptadec-8-en-7-yl)amino)benzoic acid	C ₂₅ H ₃₉ NO ₆	25	41	betulin	C ₃₀ H ₅₀ O ₂	29
31	2-(((9α,12β,10E)-17-carboxy-6,10-dihydroxyheptadec-8-en-7-yl)amino)benzoic acid	C ₂₅ H ₃₉ NO ₆	25	42	campesterol	C ₂₈ H ₄₈ O	33
32	phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	25	43	stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	33
33	phytene-1,2-diol	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	25	44	β-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	33
34	(2R,3R)-(E)-phytol epoxide	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	25	45	fucosterol	C ₂₉ H ₄₈ O	33
35	phytan-1,3-diol	C ₂₀ H ₄₂ O ₂	25	46	stigmasta-4-en-3-one	C ₂₉ H ₄₈ O	33
				47	stigmasta-5,22-diene-3β,7β-diol	C ₂₉ H ₄₈ O ₂	30
				48	daucosterol	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	26

类成分见表 2。

2.4 甾体类

从青黛中共分离鉴定甾体类成分 7 个，其中甾体苷元 6 个（42~47），甾体苷 1 个（48）。青黛中甾体类成分见表 2。

2.5 挥发性成分

从青黛中共分离鉴定挥发性成分 31 个，根据其结构特征可分为以下几类：萜类（49~55）、芳香族化合物（56~63）、脂肪族化合物（64~78）、其他类化合物（79）。青黛中挥发性成分见表 3。

表 3 青黛中挥发性成分和氨基酸类

Table 3 Volatile components and amino acids in Indigo Naturalis

序号	化合物名称	分子式	文献	序号	化合物名称	分子式	文献
49	2-蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	18	74	癸醛	C ₁₀ H ₂₀ O	18
50	双戊烯	C ₁₀ H ₁₆	18	75	十二醛	C ₁₂ H ₂₄ O	18
51	芳樟醇	C ₁₀ H ₁₈ O	18	76	壬酸	C ₉ H ₁₈ O ₂	18
52	2-茨醇	C ₁₀ H ₁₈ O	18	77	正己醛	C ₆ H ₁₂ O	18
53	香叶醇	C ₁₀ H ₁₈ O	18	78	(E)-2-庚烯醛	C ₇ H ₁₂ O	18
54	β-紫罗酮	C ₁₃ H ₂₀ O	18	79	二甲基三硫	C ₂ H ₆ S ₃	18
55	2-甲基异冰片	C ₁₁ H ₂₀ O	18	80	天冬氨酸	C ₄ H ₇ NO ₄	33
56	2-甲氧基-3-异丁基吡嗪	C ₉ H ₁₄ N ₂ O	18	81	苏氨酸	C ₄ H ₉ NO ₃	33
57	苯乙醛	C ₈ H ₈ O	18	82	丝氨酸	C ₃ H ₇ NO ₃	33
58	2-甲基萘	C ₁₁ H ₁₀	18	83	谷氨酸	C ₅ H ₉ NO ₄	33
59	4-甲基苯酚	C ₇ H ₈ O	18	84	甘氨酸	C ₂ H ₅ NO ₂	33
60	间甲基苯酚	C ₇ H ₈ O	18	85	丙氨酸	C ₃ H ₇ NO ₂	33
61	萘	C ₁₀ H ₈	18	86	胱氨酸	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	33
62	水杨酸甲酯	C ₈ H ₈ O ₃	18	87	缬氨酸	C ₅ H ₁₁ NO ₂	33
63	愈创木酚	C ₇ H ₈ O ₂	18	88	蛋氨酸	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	33
64	2,3-丁二酮	C ₄ H ₆ O ₂	18	89	异亮氨酸	C ₆ H ₁₃ NO ₂	33
65	3-庚酮	C ₇ H ₁₄ O	18	90	亮氨酸	C ₆ H ₁₃ NO ₂	33
66	仲辛酮	C ₈ H ₁₆ O	18	91	赖氨酸	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	33
67	正辛醛	C ₈ H ₁₆ O	18	92	精氨酸	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	33
68	丙酸	C ₃ H ₆ O ₂	18	93	酪氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₃	33
69	反式-2-壬醛	C ₉ H ₁₆ O	18	94	苯丙氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₂	33
70	丁酸	C ₄ H ₈ O ₂	18	95	色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	33
71	异戊酸	C ₅ H ₁₀ O ₂	18	96	脯氨酸	C ₅ H ₉ NO ₂	33
72	2,4-壬二烯醛	C ₉ H ₁₄ O	18	97	组氨酸	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	33
73	己酸	C ₆ H ₁₂ O ₂	18				

2.6 氨基酸类

从青黛中共分离鉴定氨基酸类成分 18 个，根据其结构特征可分为脂肪族氨基酸（80~92）、芳香族氨基酸（93~95）、杂环族氨基酸（96~97）。青黛中氨基酸类成分见表 3。

2.7 其他类成分

除了以上 6 类主要成分外，还从青黛中分离鉴定一些其他类成分，包括碱基类（98~100）、核苷类（101~104）、芳香醛及酮类（105、106）、脂肪烷及醇类（107~111）、黄酮类（112、113）、苯丙素苷类（114）。青黛中其他类成分见表 4。

3 药理作用

青黛作为传统清热解毒中药，其性寒味咸，主

归肝经，具有清热解毒、凉血消斑、泻火定惊之功效，临床上广泛用于温毒发斑、血热吐衄、胸痛咳血、口疮、疔腮、喉痹、小儿惊痫等的治疗。现代药理研究揭示，青黛中生物碱、有机酸、萜类、甾体等活性成分通过多靶点多通路发挥显著药理效应：通过减轻炎症反应、修复肠道黏膜、调节肠道菌群改善 UC 的临床症状；通过抑制表皮细胞增殖和调节免疫炎症治疗银屑病；对多种原因引起的小儿高热均有效果；同时具有抗病毒、抗菌、抗肿瘤等作用。这些研究成果为深入理解青黛的药效物质基础及临床合理应用提供了重要科学依据。

3.1 抗病毒

青黛主要成分为吲哚类生物碱，具有显著的抗

表 4 青黛中其他类成分

Table 4 Other components in *Indigo Naturalis*

序号	化合物名称	分子式	文献	序号	化合物名称	分子式	文献
98	尿嘧啶	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	34	107	虫漆蜡醇	C ₃₂ H ₆₆ O	28
99	次黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O	34	108	正廿九烷	C ₂₉ H ₆₀	24
100	腺嘌呤	C ₅ H ₅ N ₅	18	109	十八烷	C ₁₈ H ₃₈	33
101	胞苷	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅	34	110	十九烷	C ₁₉ H ₄₀	35
102	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	34	111	二十烷	C ₂₀ H ₄₂	33
103	胸苷	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₅	34	112	5,7,4'-trihydroxy-3-methoxyflavone	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	30
104	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	30	113	isorhamnetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	30
105	<i>p</i> -hydroxybenzaldehyde	C ₇ H ₆ O ₂	29	114	acteoside	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	30
106	<i>p</i> -hydroxyacetophenone	C ₈ H ₈ O ₂	29				

病毒作用。贺晶晶等^[36]采用细胞病变观察法和实时荧光定量 RT-PCR 法研究了青黛对猪繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRSV) 的抑制作用, 发现青黛能显著抑制 PRRSV 病毒核蛋白基因的表达。Lin 等^[37]采用非细胞裂解试验和基于细胞的裂解试验比较了靛蓝和靛玉红抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒 3C 样蛋白酶的活性, 发现在非细胞裂解实验中, 靛蓝较靛玉红具有更强的抑制活性; 在基于细胞的裂解实验中, 靛蓝显示出中等强度的抑制活性, 而靛玉红无显著抑制活性。Jie 等^[38]利用束缚应激法建立了小鼠甲型 H1N1 流感病毒 (influenza A virus subtype H1N1, N1N1) 易感模型并评价了靛玉红抗 H1N1 流感病毒作用, 发现靛玉红可通过调节线粒体抗病毒信号通路降低应激状态下小鼠对 H1N1 流感病毒的易感性。Tsai 等^[39]采用细胞病变观察法和加药/撤药时间实验发现色胺酮可通过抑制病毒 RNA 复制、降低木瓜样蛋白酶 2 的活性阻止人冠状病毒 NL63 的复制。上述研究表明青黛及其主要活性成分具有潜在的抗病毒作用, 具备深入研究开发潜力。

3.2 抗炎

炎症是机体受到病原体等刺激后, 血管系统的活体组织产生的防御反应, 自限性炎症是清除病原体所必须的, 但炎症的持续存在对炎症发生器官是有害的, 青黛及其主要活性成分具有显著的抗炎作用。Lin 等^[40]研究发现青黛提取物能够抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的激活并调节 Ca²⁺ 的释放, 进而抑制 *N*-乙酰甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸 (formyl-*L*-methionyl-*L*-leucyl-*L*-phenylalanine, FMLP) 诱导的人中性粒细胞中超氧阴离子 (O₂⁻) 的生成和弹性蛋白酶的释

放; 然而, 靛蓝、靛玉红、色胺酮 30 μmol/L 均未能显著抑制 FMLP 诱导的 O₂⁻ 生成或弹性蛋白酶释放, 提示上述药理作用并非由靛蓝、靛玉红、色胺酮介导。Ozawa 等^[41]研究了青黛、色胺酮、靛蓝在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的小鼠 UC 模型中的作用, 发现青黛能显著保护小鼠免受结肠炎侵害, 可维持体质量、防止腹泻和出血; 色胺酮能有效维持小鼠体质量, 抑制炎症基因表达, 但在防止腹泻和出血方面效果不佳; 靛蓝主要改善出血症状, 但对体质量维持作用有限。Liu 等^[42]采用二甲苯致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致小鼠足肿胀、醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增加等炎症模型研究了靛蓝的抗炎作用, 发现靛蓝通过调节核因子-κB (uclear factor-κB, NF-κB) 抑制蛋白激酶/NF-κB 抑制蛋白/NF-κB 通路发挥抗炎作用。Lai 等^[43]采用脂多糖诱导的小鼠乳腺炎模型研究靛玉红的抗炎作用, 发现靛玉红通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的表达, 阻断 NF-κB 和 MAPK 信号通路, 下调白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1β、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等炎症因子发挥抗炎作用。Zhu 等^[44]采用脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞炎症模型、DSS 诱导的 UC 小鼠模型研究色胺酮的抗炎作用, 发现色胺酮通过抑制 TLR4/髓分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88)/活性氧/NF-κB 和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路发挥抗炎作用。

3.3 抗菌

青黛及其主要活性成分对幽门螺杆菌、革兰阳性菌、皮肤真菌、非皮肤真菌等均具有一定的抑制

作用。杜平华等^[45]采用试管稀释法研究青黛的抗菌作用,发现青黛对幽门螺杆菌具有明显的抑制作用。Chiang 等^[46]采用琼脂扩散法评价青黛、色胺酮、靛蓝、靛玉红的抗菌活性,发现青黛对革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)具有显著抑制作用,对非皮肤癣菌性真菌病原体(如烟曲霉、白色念珠菌)有轻微抑制作用,对皮肤癣菌(如红色毛癣菌)几乎无效;色胺酮对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌有显著抑制作用,而靛蓝和靛玉红未显示抗菌活性。Andreazza 等^[47]在光动力学抗菌理论基础上研究靛蓝的光动力学抗菌作用,发现靛蓝具有显著的光动力学抗菌活性,能够抑制金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、白色念珠菌、都柏林念珠菌的生长,机制可能为靛蓝在 660 nm 光照下能通过 I 型光动力机制产生活性氧,显著降低多种细菌的存活率。Ponnusamy 等^[48]采用琼脂稀释法研究靛玉红的体外抗真菌作用,发现靛玉红对皮肤真菌(絮状表皮癣菌、红色毛癣菌、断发毛癣菌、须癣毛癣菌、猴类毛癣菌)和非皮肤真菌(黑曲霉、白色念珠菌、隐球菌)均有抑制作用。Kataoka 等^[49]研究了色胺酮的抗幽门螺杆菌作用,体外实验发现色胺酮以剂量相关性减少幽门螺杆菌菌落数量;体内实验发现 ig 色胺酮后蒙古沙鼠胃中的幽门螺杆菌菌落数量显著减少。

3.4 抗氧化

多项研究证实青黛及其主要活性成分均具有显著的抗氧化作用。Lin 等^[50]研究发现青黛能够抑制人角质形成细胞内活性氧的产生和 4-羟基-2-壬烯醛引起的蛋白质修饰,提出上述抗氧化作用与缓解炎症性皮肤病相关。Zhao 等^[51]评价了靛蓝和靛玉红的体外抗氧化活性,发现靛蓝和靛玉红均具有良好的 2,2-二苯基-1-苦基苯肼自由基清除能力,靛蓝的自由基清除率高于靛玉红;靛蓝和靛玉红均具有较强的 $O_2^{\cdot -}$ 自由基清除能力,靛蓝的自由基清除能力强于靛玉红;而在还原力和羟基自由基清除方面,靛蓝和靛玉红的作用均不显著。Mizobuti 等^[52]采用杜氏肌营养不良症模型小鼠评价靛蓝的抗氧化作用,发现靛蓝可直接清除活性氧并调节沉默信息调节蛋白 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 信号通路发挥抗氧化作用。Farias-Silva 等^[53]研究发现靛蓝可减轻乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤,机制可能为靛蓝通过清除自由基维持巯基水

平,调节谷胱甘肽氧化还原循环。Qi 等^[54]采用脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型研究靛玉红的抗氧化作用,发现靛玉红可显著降低脂质过氧化产物丙二醛的水平,减轻氧化应激损伤。

3.5 抗肿瘤

近年来,青黛及其主要活性成分的抗肿瘤作用研究取得了一些重要进展。当归芦荟丸由当归、芦荟、青黛等 10 味药组方而成,临床发现其对慢性粒细胞白血病有一定疗效,拆方研究发现其中的青黛是治疗白血病药效成分所在,进一步研究发现青黛中的靛玉红是有效单体分子^[55]。Wu 等^[56]采用细胞膜色谱法和细胞实验验证发现色胺酮和异鼠李素均能以剂量相关性抑制人慢性髓系白血病 K562 细胞增殖并诱导凋亡,并通过虚拟筛选和实验验证证实原癌基因酪氨酸蛋白激酶是异鼠李素抗白血病作用的直接膜靶点;靛玉红虽具有抗白血病作用,但因其培养基中溶解度极差,导致体外实验无法准确评估其效果。Conconi 等^[57]从健康男性受试者的尿液中分离得到靛蓝和靛玉红,进一步研究发现靛蓝、靛玉红对人早幼粒白血病 HL-60 细胞均具有抗增殖作用,且靛蓝的抗增殖作用强于靛玉红。Zhang 等^[58]采用人脐静脉内皮 HUVECs 细胞和人前列腺肿瘤 PC-3 细胞异种移植小鼠模型评价靛玉红的抗肿瘤血管生成作用,发现靛玉红通过阻断血管内皮生长因子受体 2 介导的 JAK/STAT3 信号通路发挥抗肿瘤血管生成作用。Lu 等^[59]采用人结直肠癌 SW620 细胞和 SW620 裸鼠皮下移植瘤模型评价色胺酮的抗结直肠癌作用及机制,发现色胺酮通过抑制拓扑异构酶 I 和吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 的活性并调节 MAPK 信号通路发挥抗结直肠癌作用。

3.6 免疫调节

近年来,青黛被广泛用于治疗银屑病、皮炎等自身免疫性疾病,提示其对免疫系统具有调节作用,进一步研究发现青黛及其主要活性成分均具有免疫调节作用。Adachi 等^[60]研究发现青黛通过抑制 STAT1/STAT3 信号通路的激活,从而抑制辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cells, Th1) 和 Th17 细胞的分化及效应功能,减轻 DSS 诱导的肠道炎症反应。王通等^[61]利用刀豆蛋白 A 介导的小鼠 T 细胞活化和增殖模型研究了靛蓝和靛玉红对免疫系统的影响,发现靛蓝和靛玉红均可显著抑制刀豆蛋白 A 介导的小鼠 T 细胞活化,且靛玉红的抑制作用强于靛蓝。Cheng 等^[62]研究发现青黛通过 NF- κ B p65 非依赖性

途径, 差异性抑制角质形成细胞中的抗菌肽、细胞因子及 Th17 相关特征基因的表达, 发挥抗炎和治疗银屑病的效果; 色胺酮作为青黛中含量较低但活性较强的成分, 在抑制 T 细胞增殖和调节 Th17 极化方面表现出比靛蓝、靛玉红更显著的潜力。Zhao 等^[63]采用免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 小鼠模型评价靛玉红对 ITP 的治疗作用, 发现靛玉红通过调节程序性死亡蛋白 1/磷酸酶与张力蛋白同源物/蛋白激酶 B 信号通路维持 CD4⁺ T 细胞稳态发挥 ITP 治疗作用。Hesse-Macabata 等^[64]利用被贝氏毛癣菌 DSM6916 感染的角质形成细胞和成纤维细胞研究色胺酮的生物活性, 发现色胺酮不仅具有显著的抗真菌作用, 还能通过诱导抗菌肽增强宿主的先天免疫防御。

3.7 调节肠道菌群

青黛及其主要活性成分可富集特定有益菌, 重塑肠道免疫稳态, 对 UC 有显著疗效。Sun 等^[65]研究发现青黛通过改变大鼠肠道瘤胃球菌属、丁酸球菌属的丰度进而调节微生物-丁酸盐轴缓解 DSS 诱导的大鼠结肠炎。Yang 等^[66]研究了青黛、靛蓝、靛玉红的抗 UC 作用, 发现青黛抗 UC 效果最强; 青黛、靛蓝和靛玉红均能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导, 显著降低血清和组织中的促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平; 青黛和靛蓝可增加益生菌 (如乳酸杆菌) 的丰度, 减少条件致病菌 (如链球菌) 的丰度; 而靛玉红可增加变形菌门丰度, 提示靛玉红主要发挥抗炎作用, 而靛蓝在调节肠道菌群方面表现更优。王婷等^[67]利用 DSS 诱导的 UC 小鼠模型研究了靛蓝对小鼠肠道菌群的影响, 发现靛蓝能提高小鼠肠道菌群多样性, 缓解小鼠结肠炎症状。梁艳妮等^[68-69]利用高通量测序技术研究了靛玉红、色胺酮对 UC 小鼠肠道菌群的影响, 发现靛玉红、色胺酮能提高小鼠肠道菌群多样性, 菌群结构向正常状态恢复。

3.8 其他作用

徐小蓉等^[70]利用 2,4-二硝基苯酚诱导发热大鼠模型研究了青黛、靛蓝、靛玉红的解热作用, 发现青黛、靛蓝、靛玉红治疗后大鼠直肠温度的上升趋势在 0.5 h 后得到抑制, 其中青黛、靛蓝解热效果较好, 解热机制可能为抑制前列腺素 E₂、环磷酸腺苷的表达和调节脂质代谢。李东等^[71]采用热板法和小鼠扭体法评价青黛的镇痛作用, 发现青黛对热板所致的小鼠疼痛可使痛阈提高达 47%, 醋酸致小鼠疼

痛的扭体减少达 40%。孙世澜等^[72]利用家兔肾小球肾炎模型评价青黛治疗肾小球肾炎作用, 发现青黛可减轻肾小球肿胀、基底膜增厚、分叶、细胞外基质增多等病理特征, 对实验性肾炎具有保护作用。

3.9 无机成分的药理作用

青黛中的无机成分包括 CaCO₃、SiO₂、CaO 等, 通常认为上述无机成分无直接药理作用, 仅为难溶于水的靛蓝、靛玉红提供可依附的载体, 过多的无机成分会降低青黛质量, 甚至对消化道、皮肤产生刺激性, 影响临床疗效^[18]。徐小蓉等^[70]制备了青黛的有机物部位和无机物部位, 发现有机物部位具有较好的解热效果, 而无机物部位基本没有解热功效。然而, 现代药理研究表明 CaCO₃ 类矿物药 (如钟乳石、海螵蛸) 具有中和胃酸、补充钙质、抗消化道溃疡等作用^[73-74], SiO₂ 类矿物药 (如蒙脱石) 具有吸附消化道内病菌和毒素、修复黏膜屏障、调节肠道菌群的作用^[75], 因此, 推测青黛中的无机成分在抗菌、抗炎、调节肠道菌群等方面具有一定功效, 但目前未见青黛无机成分药理作用、无机成分与有机成分协同作用的相关报道, 相关研究有待后续开展。

4 临床应用

青黛原为临床清热解毒小众品种, 但近年来随着研究的不断深入, 其临床用途不断拓展, 现主要用于治疗 UC、银屑病、APL、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 等。

4.1 UC

UC 是一种肠道慢性炎症性疾病, 病程长、易复发, 病因包括遗传易感性、肠黏膜屏障缺陷、免疫反应失调、环境因素等多方面^[76]。Sugimoto 等^[77]研究了口服青黛治疗 20 例中度 UC 患者的临床有效性, 发现口服青黛治疗后临床反应率 72%、临床缓解率 33%、黏膜愈合率 61%。Naganuma 等^[26]采用多中心、随机、对照、双盲试验研究青黛治疗 86 例活动期 UC 患者的有效性, 发现口服青黛可改善 UC 的临床症状并修复肠道黏膜。Urushikubo 等^[78]对 14 例接受青黛治疗的 UC 患者进行回顾性观察研究, 发现青黛可有效缓解 UC。Suzuki 等^[79]、Naganuma 等^[80]和 Saiki 等^[81]研究表明青黛对于难治性 UC 患者仍然具有显著的疗效。另有研究通过 Meta 分析发现青黛对 UC 患者具有较好疗效, 且呈剂量相关性^[82-83]。

4.2 银屑病

银屑病是一种由遗传、免疫和环境等多种因素

相互作用引起的慢性炎症性皮肤病，发病机制尚未完全明确^[84]。袁兆庄等^[85]于 20 世纪 80 年代采用口服青黛治疗银屑病患者，发现治愈率为 39.2%，总有效率为 69.6%。除口服外，临床上常将青黛与基质（凡士林、微晶蜡、橄榄油）混合制成青黛软膏外用，已有研究报道青黛软膏对斑块型银屑病、顽固性银屑病和儿童银屑病均具有良好疗效^[86-89]。Lin 等^[90]研究发现靛玉红是青黛软膏中治疗银屑病的主要活性成分，当靛玉红浓度为 200 $\mu\text{g/g}$ 时，青黛软膏的有效性和安全性最佳。青黛软膏虽然有效性和安全性良好，但其在涂抹区域易残留难看的深蓝色污渍，为此，研究者进一步采用橄榄油高温提取青黛并滤过制得青黛油提物，发现青黛油提物对指甲银屑病具有良好疗效^[91-93]。另外，Chen 等^[94]研究发现青黛膏能有效改善寻常型银屑病患者的临床症状，显著缓解瘙痒不适，促进皮损修复。综上，青黛外用治疗银屑病安全有效，值得进一步研究和推广应用。

4.3 APL

APL 以 15 号和 17 号染色体易位形成的早幼粒细胞白血病/维甲酸受体 α 融合基因为特征，干扰正常维甲酸信号通路，导致髓系细胞分化阻断于早幼粒细胞阶段，并伴有严重凝血功能障碍^[95]。目前，APL 的标准治疗方案为全反式维甲酸联合 As_2O_3 ，但 As_2O_3 需静脉滴注，限住院使用，而口服砷剂可减少住院次数并降低治疗成本，在 APL 治疗中更具吸引力^[96]。黄世林等^[97]首次以复方黄黛片（由雄黄、青黛、丹参和太子参组成）治疗 60 例 APL 患者，完全缓解率达 98.3%。复方黄黛片 II 期临床试验协作组研究表明复方黄黛片疗效和全反式维甲酸相近，对初治 APL 有较高的完全缓解率和很好的耐受性^[98]。进一步研究表明口服复方黄黛片与静脉滴注 As_2O_3 具有同等疗效^[99]，且复方黄黛片联合全反式维甲酸口服无化疗方案不仅适用于非高危 APL 患者^[100-101]，对高危 APL 患者同样适用^[102]。青黛在复方黄黛片中的作用如下：Wang 等^[103]研究表明青黛主要活性成分靛玉红将癌细胞阻滞在 G_1/G_0 期进而阻止其无限增殖，并能上调白血病细胞膜上水甘油通道蛋白 9 的表达，促进 As_4S_4 进入癌细胞，发挥“佐药”和“使药”的作用；Wang 等^[104]研究发现靛玉红单独应用时对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL 细胞无抑制增殖或诱导凋亡作用，但配伍应用时靛玉红可通过促进 Bax 蛋白裂解增强 As_2S_2 诱导细胞

凋亡的作用，即 As_2S_2 是主药，靛玉红是辅药；刘耀武等^[105]研究了不同青黛和雄黄配伍组方对大鼠体内 As 吸收的影响，发现青黛能促进体内砷的浓度水平，同时可以减少由于雄黄剂量过大引起的毒性。综上，青黛及其主要活性成分靛玉红在复方黄黛片治疗 APL 中扮演着至关重要的“辅药”角色。

4.4 AD

AD 是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病，常伴有剧烈瘙痒，发病机制主要与遗传和环境背景下的免疫失衡及皮肤屏障功能障碍相关^[106]。目前，AD 治疗药物以糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂等外用制剂为主，长期使用会引起皮肤萎缩、血管扩张等不良反应^[107-108]。吴东升等^[109]研究了青黛对婴儿 AD 的治疗效果，发现青黛佐治婴儿 AD 安全有效、值得推广。Lin 等^[110]采用随机临床试验研究了青黛软膏对 AD 患者的疗效，发现青黛软膏对轻至重度 AD 具有良好的治疗效果。Yang 等^[111]采用随机交叉对照临床试验评估了青黛油提物对 AD 患者的疗效，发现青黛油提物对轻至重度 AD 有较好的治疗效果，且相较于他克莫司，青黛油提物不良反应更少。

5 不良反应

青黛临床疗效确切，但使用过程发现其具有一定的不良反应，包括肝损伤、肺动脉高压、急性结肠炎、肠套叠、肾损伤等。Naganuma 等^[112]对青黛相关的不良反应进行了评估，发现 877 例服用青黛治疗 UC 患者中有 91 例出现不良反应，其中肝损伤 40 例、胃肠道不适 21 例、头痛 13 例、肺动脉高压 11 例。青黛治疗 UC 极具潜力，但长期服用导致的不良反应有待深入评估。

5.1 肝损伤

多篇研究报道 UC 患者服用青黛后会出现肝脏损伤。Naganuma 等^[26]评估了青黛治疗 86 例活动期 UC 患者的安全性，发现 86 例患者中有 10 例出现了轻度肝损伤。进一步研究表明青黛所致肝损伤通常症状轻微且具有可逆性，即停止服用青黛后转氨酶水平可恢复正常^[112-113]。青黛致肝损伤机制可能是由靛蓝、靛玉红等成分通过激活芳香烃受体/细胞色素 P450 家族成员 1A1 通路诱发，但具体机制有待深入研究。UC 患者服用青黛后需定期监测肝功能。

5.2 肺动脉高压

肺动脉高压是一种罕见且极具破坏性的疾病，

其特征是肺部微血管阻塞导致肺动脉压力升高,可能会引发心力衰竭甚至死亡^[114]。Naganuma 等^[112]评估了青黛的不良反应,发现 11 例在服用青黛治疗 UC 患者中出现肺动脉高压。1 例 45 岁 UC 患者自行服用青黛 6 个月(2 g/d)后因呼吸困难、胸部压迫感、腿部水肿入院,诊断结果为肺动脉高压^[115],进一步研究发现青黛引起的肺动脉高压是可逆转的^[116]。Misumi 等^[117]发现 1 例患者服用青黛治疗难治性 UC 期间出现了肺动脉高压,在停止服用青黛后,其肺动脉高压症状得到了改善。青黛导致肺动脉高压机制涉及芳香烃受体激活^[118]、一氧化氮合酶抑制及肺动脉内皮功能障碍^[119]、一氧化氮介导的血管舒张机制被干扰^[120]等。

5.3 急性结肠炎

急性结肠炎是一种严重的不良反应,其特征为胃肠道不适、血便、肠壁增厚和水肿,可能导致患者停止服用青黛甚至住院治疗。Kondo 等^[121]报道了 2 名 UC 患者在口服青黛治疗期间出现了肠壁增厚、水肿等结肠炎症状,停止服用青黛后上述症状消失。Yanai 等^[122]报道 1 位 68 岁 UC 患者按 1 g/d 剂量服用青黛后发现症状改善;2 个月,其自行将剂量从 1 g/d 提高至 3.5 g/d,发现症状进一步改善,但 1 个月后出现腹痛、血便,结肠镜检显示炎症、黏膜水肿等。Cho 等^[123]报道 1 例 44 岁 UC 患者服用青黛后引起了缺血性结肠炎,在接受治疗并停用青黛后病情有所好转。上述报道表明长期、大剂量服用青黛后可导致急性结肠炎。

5.4 其他不良反应

除肝损伤、肺动脉高压、急性结肠炎外,青黛还具有肠套叠、肾损伤等不良反应。Naganuma 等^[112]对青黛相关的不良反应进行了评估,发现服用青黛治疗 UC 患者中有 10 例出现肠套叠,肠套叠均发生在盲肠、升结肠部位,其中 40% 的患者需要进行手术切除。Matsuno 等^[124]报道 1 例 UC 患者在服用青黛 203 d 后出现肾损伤症状。

5.5 青黛潜在毒性成分及安全剂量

现有研究表明,靛玉红具有胃肠毒性和肝毒性。齐秀珍^[125]发现靛玉红可导致慢性粒细胞白血病患者呕吐、腹痛、腹泻、消化道出血。杜德极^[126]发现靛玉红具有一定的肝毒性,毒性剂量下可致肝细胞浊肿,胞质疏松、消失变空,少数肝细胞核消失,汇管区周围出现新生的肝细胞,并伴有炎细胞浸润。Xu 等^[127]发现在肠道炎症(如 UC)状态下,

巨噬细胞会充当“运输工具”,将不溶于水的靛玉红从肠道派尔集合淋巴结运送到肝脏,诱导 NOD 样受体热蛋白结构域 3 炎症小体激活和巨噬细胞胞外诱捕网形成,引发氧化应激性肝损伤,解释了水不溶性成分产生肝毒性的机制,提示在肠道炎症期间需警惕青黛、靛玉红的肝损伤风险。另外,青黛中的石灰具有一定毒性,内服时会刺激胃肠,产生恶心、腹痛等;外用于皮肤、口腔黏膜等会产生灼烧感、疼痛感,甚至加重病情^[128]。邹爱东^[129]研究了青黛在大鼠体内的长期毒性反应,确定青黛安全剂量为 1.24 g/kg,当青黛剂量高于 3.72 g/kg 时会引起可逆性肝毒性,建议临床上注意监测患者的肝功能。

6 质量控制

青黛由有机成分和无机成分 2 部分组成,国内外学者采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)、定量核磁共振(quantitative nuclear magnetic resonance, qNMR)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)等方法对青黛中靛玉红、靛蓝、色胺酮等有机成分开展了含量测定研究,采用滴定法、重量分析法、FTIR、电感耦合等离子体发射光谱(inductively coupled plasma optical emission spectrometry, ICP-OES)等方法对青黛中总灰分、酸不溶灰分、CaCO₃、SiO₂等无机成分开展了含量测定研究,采用酸度计法对水溶性色素检查中水层的 pH 值进行研究,上述成分及指标的测定方法和结果见表 5。青黛因植物来源多样、加工制法复杂、成分测定方法不一,致使其成分含量范围出现较大波动,由表 5 可知,青黛中靛蓝质量分数范围 0~9.00%、靛玉红质量分数范围 0~0.60%、酸不溶灰分质量分数范围 0.3%~29.0%,而《中国药典》2025 年版规定靛蓝含量不得少于 3%、靛玉红含量不得少于 0.2%、酸不溶灰分不得过 2.0%,提示部分市售青黛为伪劣品。另外,鉴于总灰分可反映青黛无机成分总量,而水溶性色素检查中水层的 pH 值可表征青黛中石灰残留量,建议药监部门将总灰分限度和水溶性色素检查中水层的 pH 值纳入青黛质量标准。

7 结语

青黛药用历史悠久,临床疗效确切,具有广阔的开发应用前景。本文对青黛化学成分、药理作用、临床应用、不良反应及质量控制方面的研究进展进

表 5 青黛主要活性成分测定方法及含量
Table 5 Determination methods and content of main active components of *Indigo Naturalis*

成分	方法	质量分数/浓度	文献
靛玉红	HPLC	0.16%~0.37%	130
靛蓝		1.1%~1.4%	130
靛蓝		1.18%~3.47%	131
靛玉红		0.09%~0.26%	131
尿嘧啶		19.31~24.89 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	34
胞苷		17.32~24.62 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	34
次黄嘌呤		38.15~51.74 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	34
肌苷		7.29~13.85 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	34
胸苷		11.84~16.57 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	34
靛蓝		0~9.00%	132
靛玉红		0~0.60%	132
靛蓝		138.1 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	30
靛玉红		37.0 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	30
色胺酮		7.2 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	30
异鼠李素	LC-MS	4.0 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	30
吲哚		22 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
吲哚-3-甲醛		1.4 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
色胺酮		5.0 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
靛蓝		9569 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
靛玉红		3186 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
betulin		18 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
β -谷甾醇		96 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
daucosterol		16 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
靛苷		0.45 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
anthranilic acid		99 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$	26
靛蓝		20 320.83~26 585.01 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
靛玉红		1 327.69~3 102.25 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
靛红		141.69~894.50 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
色胺酮		2.17~5.27 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
吲哚		2.14~5.93 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
吲哚-3-甲醛		1.69~4.34 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	133
靛蓝		1.46%~2.82%	131
靛玉红	FTIR	0.12%~0.23%	131
CaCO_3		24.37%~34.85%	131
SiO_2		7.78%~11.09%	35
酸不溶灰分	重量分析法	0.3%~29.0%	20
总灰分		60.0%~88.0%	20
CaCO_3		23.65%~38.47%	131
靛蓝	qNMR	1.4%~2.7%	130
靛蓝		2.45%~4.20%	35
CaCO_3		68.51%~71.50%	35
pH 值	酸度计法	9~12	20

行总结，为青黛的深入研究开发提供参考。

当前，青黛深入研究开发面临着一些挑战。首

先，青黛植物来源多样，加工制作方法复杂，至今仍沿用传统方法，采用家庭手工作坊式生产，各个生产环节高度依赖生产者的经验，无统一操作规范，导致市场上青黛质量良莠不齐，因此，有必要开展青黛加工制作方法规范化研究以提高青黛质量。其次，青黛质量标准不完善，现有质量标准多聚焦于 10%有机成分中的靛蓝、靛玉红等，对 90%无机成分及微量有机成分关注较少，很难有效控制青黛的整体质量，因此，从有效性和安全性 2 个方面，建立一套涵盖有机物和无机物的整体质量控制体系是当务之急。再次，临床研究已证实青黛对 UC、银屑病等具有显著疗效，但具体起效成分及内在机制仍有待阐明，未来可从青黛对肠道菌群的调节作用、多成分药动力学、无机物的药理作用、无机物和有机物协同作用等方面深入探究青黛药理作用机制。最后，青黛治疗 UC 极具潜力，但其不良反应有待深入评估、毒性机制仍不清晰，临床应用过程应密切监测不良反应并进一步阐明其潜在毒性成分及机制。

青黛质量的数字化表征、新型饮片开发、精准毒性预测可能是未来重要的研究方向。青黛质量与其颜色、气味存在显著相关性，颜色越深有效成分含量越高^[134]，靛花略带青草气和花香气，而粗靛残留发酵后的腐臭味^[18]，因此，结合电子眼、电子鼻等现代智能感官分析技术对青黛的颜色、气味进行数字化表征^[135]，并采用重量分析法、滴定法、FTIR 法、ICP-OES 法对其无机成分进行定性、定量分析，可为青黛整体质量控制体系的建立提供参考。青黛体轻质松、疏水性强，难以分散浸入汤剂，成分溶出率低，有必要面向临床需求开发新型饮片，张婷等^[136]以聚乙二醇为改性剂制备出亲水性青黛饮片，叶英杰等^[137]以交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂、以羟丙基纤维素为混悬剂制备出青黛分散片，黄胜杰等^[138]采用粉体表面改性技术，构建乳糖包覆于青黛粉末表面的复合粒子，制备得到亲水性与混悬性良好的青黛干混悬剂，上述研究为青黛的儿科应用及新制剂开发奠定了基础。青黛化学成分复杂，毒性成分及机制不明，精准预测潜在毒性成分并揭示毒性机制是当前亟待解决的问题。计算毒理学^[139]依托海量数据挖掘，可自动识别并提取化合物的毒性结构特征，从而实现对青黛潜在毒性成分的精准预测；网络毒理学^[140]通过解析成分-靶点-毒性的相互作用网络，有助于高效筛选青黛的潜在毒性成分与

关键靶点;多组学技术^[14]基于多维生物数据,能够从分子、细胞、组织及整体层面系统揭示青黛的毒性机制。综上,计算毒理学、网络毒理学与多组学等前沿技术的深度融合,为精准预测青黛潜在毒性成分及揭示其毒性机制提供了强有力的技术支撑。

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. 2025: 286.
- [2] 林夏楠, 童剑斌, 黄锦贵, 等. 建青黛加工炮制标准化研究 [J]. 海峡药学, 2009, 21(3): 78-79.
- [3] 卢多逊. 开宝本草: 辑复本 [M]. 尚志钧, 辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998.
- [4] Yu H, Li T N, Ran Q, *et al.* *Strobilanthes cusia* (Nees) Kuntze, a multifunctional traditional Chinese medicinal plant, and its herbal medicines: A comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113325.
- [5] 舒郁平, 柳越冬, 陶弘武. 2001—2021 年青黛研究热点及趋势可视化分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(9): 53-61.
- [6] Sun Q, Leng J, Tang L, *et al.* A comprehensive review of the chemistry, pharmacokinetics, pharmacology, clinical applications, adverse events, and quality control of *Indigo Naturalis* [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 664022.
- [7] Yang Q Y, Zhang T, He Y N, *et al.* From natural dye to herbal medicine: A systematic review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of *Indigo Naturalis* [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 127.
- [8] 滕炯. 青黛及蓝的本草研究 [J]. 中草药, 1996, 27(2): 110-111.
- [9] 王艺涵, 金艳, 陈周全, 等. 蓝草类药材的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5819-5828.
- [10] 李时珍. 本草纲目 (第二册): 校点本 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979.
- [11] 卫生部药政管理局. 中药材手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959.
- [12] 杨明, 刘泽玉, 苏柘瑾, 等. “蓝”类植物中的前体物质转化为“靛”的机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 928-931.
- [13] Epstein E, Nabors M W, Stowe B B. Origin of *Indigo* of woad [J]. *Nature*, 1967, 216(5115): 547-549.
- [14] Maugard T, Enaud E, Choisy P, *et al.* Identification of an indigo precursor from leaves of *Isatis tinctoria* (Woad) [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(6): 897-904.
- [15] Oberthür C, Graf H, Hamburger M. The content of indigo precursors in *Isatis tinctoria* leaves: A comparative study of selected accessions and post-harvest treatments [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(24): 3261-3268.
- [16] Gilbert K G, Maule H G, Rudolph B, *et al.* Quantitative analysis of indigo and indigo precursors in leaves of *Isatis* spp. and *Polygonum tinctorium* [J]. *Biotechnol Prog*, 2004, 20(4): 1289-1292.
- [17] Oberthür C, Schneider B, Graf H, *et al.* The elusive indigo precursors in woad (*Isatis tinctoria* L.)-identification of the major indigo precursor, isatan A, and a structure revision of isatan B [J]. *Chem Biodivers*, 2004, 1(1): 174-182.
- [18] 马乐乐. 靛蓝与靛花的质量与药效对比研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [19] 康帅, 陈立亚, 陈鼎雄, 等. 刍议青黛的产地加工方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(9): 1934-1937.
- [20] 石岩, 魏锋, 马双成. 关于青黛来源、制法及质量问题的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 608-613.
- [21] 张富娟, 侯海功, 吕益涛. 甘肃不同地区市售青黛监督抽检质量考察 [J]. 中国药事, 2015, 29(4): 362-368.
- [22] 陈智, 杨明, 许润春, 等. 青黛无机组成研究 [J]. 化学研究与应用, 2005, 17(1): 115-116.
- [23] 薛东升. 青黛中熟石灰的含量测定 [J]. 中国医院药学杂志, 1989, 9(8): 39.
- [24] 李清华. 青黛的化学成分 [J]. 植物学报, 1987, 29(1): 67-72.
- [25] Park K J, Kim D H, Kim C S, *et al.* Isolation of indole alkaloid and anthranilic acid derivatives from *Indigo Pulverata Levis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59(50): 4380-4383.
- [26] Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, *et al.* Efficacy of *Indigo Naturalis* in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 935-947.
- [27] 吴莲明, 杨尧平, 朱传先, 等. 青黛治疗慢性粒细胞白血病有效成分的研究 (I) 报 [J]. 中草药, 1978, 9(4): 6-8.
- [28] 陈迪华, 谢晶曦. 中药青黛的化学成分 [J]. 中草药, 1984, 15(12): 6-8.
- [29] Lee C L, Wang C M, Hu H C, *et al.* Indole alkaloids indigodoles A-C from aerial parts of *Strobilanthes cusia* in the traditional Chinese medicine Qing Dai have anti-IL-17 properties [J]. *Phytochemistry*, 2019, 162: 39-46.
- [30] 吴循循. 青黛抗白血病活性成分的细胞膜色谱筛选及靶标鉴定研究 [D]. 泉州: 华侨大学, 2016.
- [31] 李清华, 金继曙, 种明才, 等. 青黛抗真菌成分的研究 [J]. 中草药, 1983, 14(10): 8-9.
- [32] 邹继纯, 黄量. 中药青黛中几种微量成分的研究-I. 吡啶并[2,1b]喹啉-6,12-二酮和青黛酮的分离、结构鉴定及合成 [J]. 药学报, 1985, 20(1): 45-51.

- [33] 吴岩斌, 吴建国, 王敏慧, 等. 建青黛醚溶成分 GC-MS 分析及氨基酸含量测定 [J]. 福建中医药, 2011, 42(1): 54-55.
- [34] 李永生, 何希瑞, 杨媛媛, 等. RP-HPLC 法测定青黛中核苷类成分 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(4): 56-58.
- [35] 王艳. 青黛的化学成分及其结构特征的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [36] 贺晶晶, 代飞燕, 李文贵, 等. 天然中草药提取物抗猪繁殖与呼吸综合征病毒活性研究 [J]. 云南农业大学学报: 自然科学版, 2013(4): 494-499.
- [37] Lin C W, Tsai F J, Tsai C H, *et al.* Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds [J]. *Antivir Res*, 2005, 68(1): 36-42.
- [38] Jie C, Luo Z, Chen H, *et al.* Indirubin, a bisindole alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 susceptibility in stressed mice by regulating MAVS signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105615-105629.
- [39] Tsai Y C, Lee C L, Yen H R, *et al.* Antiviral action of tryptanthrin isolated from *Strobilanthes cusia* leaf against human coronavirus NL63 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 366.
- [40] Lin Y K, Leu Y L, Huang T H, *et al.* Anti-inflammatory effects of the extract of *Indigo Naturalis* in human neutrophils [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(1): 51-58.
- [41] Ozawa K, Mori D, Hatanaka A, *et al.* Comparison of the anti-colitis activities of Qing Dai/*Indigo Naturalis* constituents in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 142(4): 148-156.
- [42] Liu N, Zhang G X, Niu Y T, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic activities of indigo through regulating the IKK β /I κ B/NF- κ B pathway in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(10): 8537-8546.
- [43] Lai J L, Liu Y H, Liu C, *et al.* Indirubin inhibits LPS-induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 1-12.
- [44] Zhu J, Cheng W, He T T, *et al.* Exploring the anti-inflammatory effect of tryptanthrin by regulating TLR4/MyD88/ROS/NF- κ B, JAK/STAT3, and Keap1/Nrf2 signaling pathways [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(28): 30904-30918.
- [45] 杜平华, 朱世真, 吕品. 20 种中药材对幽门螺杆菌体外抗菌活性的研究 [J]. 中药材, 2001, 24(3): 188-189.
- [46] Chiang Y R, Li A, Leu Y L, *et al.* An *in vitro* study of the antimicrobial effects of *Indigo Naturalis* prepared from *Strobilanthes formosanus* Moore [J]. *Molecules*, 2013, 18(11): 14381-14396.
- [47] Andreazza N L, de Lourenço C C, Stefanello M É A, *et al.* Photodynamic antimicrobial effects of bis-indole alkaloid indigo from *Indigofera truxillensis* Kunth (Leguminosae) [J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30(4): 1315-1324.
- [48] Ponnusamy K, Petchiammal C, Mohankumar R, *et al.* *In vitro* antifungal activity of indirubin isolated from a South Indian ethnomedicinal plant *Wrightia tinctoria* R. Br [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1): 349-354.
- [49] Kataoka M, Hirata K, Kunikata T, *et al.* Antibacterial action of tryptanthrin and kaempferol, isolated from the indigo plant (*Polygonum tinctorium* Lour.), against *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(1): 5-9.
- [50] Lin Y K, Chen H W, Yang S H, *et al.* Protective effect of *Indigo Naturalis* extract against oxidative stress in cultured human keratinocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 893-896.
- [51] Zhao G H, Li T, Qu X Y, *et al.* Optimization of ultrasound-assisted extraction of indigo and indirubin from *Isatis indigotica* Fort. and their antioxidant capacities [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2017, 26(5): 1313-1323.
- [52] Mizobuti D S, da Rocha G L, da Silva H N M, *et al.* Antioxidant effects of bis-indole alkaloid indigo and related signaling pathways in the experimental model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(4): 417-429.
- [53] Farias-Silva E, Cola M, Calvo T, *et al.* Antioxidant activity of indigo and its preventive effect against ethanol-induced DNA damage in rat gastric mucosa [J]. *Planta Med*, 2007, 73(12): 1241-1246.
- [54] Qi T J, Li H T, Li S. Indirubin improves antioxidant and anti-inflammatory functions in lipopolysaccharide-challenged mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36658-36663.
- [55] 郭宗儒. 由当归芦荟丸研制的靛玉红和甲异靛 [J]. 药学报, 2024, 59(6): 1894-1896.
- [56] Wu X X, Chen X F, Jia D, *et al.* Characterization of anti-leukemia components from *Indigo Naturalis* using comprehensive two-dimensional K562/cell membrane chromatography and *in silico* target identification [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25491.
- [57] Conconi M T, Parnigotto P P, Costa C V L. Antiproliferative effect of indigoid pigments isolated from human urine [A] // *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism* [M]. Boston, MA: Springer US, 2003: 647-651.
- [58] Zhang X L, Song Y J, Wu Y Y, *et al.* Indirubin inhibits

- tumor growth by antitumor angiogenesis via blocking VEGFR2-mediated JAK/STAT3 signaling in endothelial cell [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2502-2511.
- [59] Lu S M, Hou B L, Wang T, *et al.* Antitumor effects of tryptanthrin on colorectal cancer by regulating the mitogen-activated protein kinase signaling pathway and targeting topo I and IDO1 [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(3): 3206-3221.
- [60] Adachi S, Hoshi N, Inoue J, *et al.* *Indigo Naturalis* ameliorates oxazolone-induced dermatitis but aggravates colitis by changing the composition of gut microflora [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 173(1): 23-33.
- [61] 王通, 曾耀英, 肇静娴, 等. 靛蓝和靛玉红对小鼠 T 细胞活化与增殖的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(5): 444-447.
- [62] Cheng H M, Kuo Y Z, Chang C Y, *et al.* The anti-Th17 polarization effect of *Indigo Naturalis* and tryptanthrin by differentially inhibiting cytokine expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112760.
- [63] Zhao Y J, Han P P, Liu L, *et al.* Indirubin modulates CD4⁺ T-cell homeostasis via PD1/PTEN/Akt signalling pathway in immune thrombocytopenia [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1885-1898.
- [64] Hesse-Macabata J, Morgner B, Elsner P, *et al.* Tryptanthrin promotes keratinocyte and fibroblast responses *in vitro* after infection with *Trichophyton benhamiae* DSM6916 [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 1863.
- [65] Sun Z M, Li J X, Dai Y, *et al.* *Indigo Naturalis* alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats via altering gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 731.
- [66] Yang Q Y, Ma L L, Zhang C, *et al.* Exploring the mechanism of *Indigo Naturalis* in the treatment of ulcerative colitis based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway and gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 674416.
- [67] 王婷, 吴柯楠, 吴冬芝, 等. 靛蓝对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群作用研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(12): 1374-1382.
- [68] 梁艳妮, 程雯, 吴柯楠, 等. 基于高通量测序技术研究靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3896-3904.
- [69] 梁艳妮, 唐志书, 李璐含, 等. 基于高通量测序技术研究色胺酮对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(4): 380-387.
- [70] 徐小蓉, 唐进法, 张辉, 等. 青黛对 2,4-二硝基苯酚诱导发热大鼠模型的解热活性及潜在机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3205-3212.
- [71] 李东, 武彦舒, 王灿, 等. 青黛镇痛、抗炎药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 137-140.
- [72] 孙世澜, 刘晓城, 汪琼玲, 等. 脉络通和青黛治疗家兔肾小球肾炎的实验研究 [J]. 同济医科大学学报, 1995(2): 115-118.
- [73] 金珏. 钟乳石的本草考证与功效主治探析 [J]. 中国药理学杂志, 2025, 60(24): 2663-2672.
- [74] 刘阳, 刘丽, 任夏, 等. 基于文献计量学和信息挖掘的海洋矿物中药海螵蛸研究现状分析 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 493-496.
- [75] 安彦, 王卫. 蒙脱石及其制剂质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 493-497.
- [76] Ungaro R, Mehandru S, Allen P B, *et al.* Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [77] Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, *et al.* Clinical efficacy and safety of oral Qing-Dai in patients with ulcerative colitis: A single-center open-label prospective study [J]. *Digestion*, 2016, 93(3): 193-201.
- [78] Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, *et al.* Efficacy of *Indigo Naturalis* therapy for ulcerative colitis: A case series [J]. *Intern Med*, 2019, 58(16): 2299-2304.
- [79] Suzuki H. Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(17): 2718.
- [80] Naganuma M, Sugimoto S, Fukuda T, *et al.* *Indigo Naturalis* is effective even in treatment-refractory patients with ulcerative colitis: A post hoc analysis from the *Indigo* study [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 169-180.
- [81] Saiki J P, Andreasson J O, Grimes K V, *et al.* Treatment-refractory ulcerative colitis responsive to *Indigo Naturalis* [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021, 8(1): e000813.
- [82] Iyengar P, Godoy-Brewer G, Maniyar I, *et al.* Herbal medicines for the treatment of active ulcerative colitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(7): 934.
- [83] Kakdiya R, Jha D K, Choudhury A, *et al.* *Indigo Naturalis* (Qing Dai) for inflammatory bowel disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2024, 48(1): 102250.
- [84] Boehncke W H, Schön M P. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 983-994.
- [85] 袁兆庄, 苑颢, 许振修. 青黛治疗银屑病 46 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 1982, 23(8): 43.
- [86] Lin Y K, Chang C J, Chang Y C, *et al.* Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using *Indigo Naturalis* [J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(11): 1457-1464.
- [87] Lin Y K, Wong W R, Chang Y C, *et al.* The efficacy and safety of topically applied *Indigo Naturalis* ointment in

- patients with plaque-type psoriasis [J]. *Dermatology*, 2007, 214(2): 155-161.
- [88] Cheng H M, Wu Y C, Wang Q M, *et al.* Clinical efficacy and IL-17 targeting mechanism of *Indigo Naturalis* as a topical agent in moderate psoriasis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 439.
- [89] Lin Y K, Yen H R, Wong W R, *et al.* Successful treatment of pediatric psoriasis with *Indigo Naturalis* composite ointment [J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23(5): 507-510.
- [90] Lin Y K, See L C, Huang Y H, *et al.* Comparison of indirubin concentrations in *Indigo Naturalis* ointment for psoriasis treatment: A randomized, double-blind, dosage-controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(1): 124-131.
- [91] Lin Y K, See L C, Huang Y H, *et al.* Efficacy and safety of *Indigo Naturalis* extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: A randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 1015-1020.
- [92] Lin Y K, See L C, Chang Y C, *et al.* Treatment of psoriatic nails with *Indigo Naturalis* oil extract: A non-controlled pilot study [J]. *Dermatology*, 2011, 223(3): 239-243.
- [93] Liang C Y, Lin T Y, Lin Y K. Successful treatment of pediatric nail psoriasis with periodic pustular eruption using topical *Indigo Naturalis* oil extract [J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(1): 117-119.
- [94] Chen H, Zhang L P, Tang R, *et al.* Research on nursing intervention of Qing Dai cream walking jar on pruritic discomfort in patients with common psoriasis [J]. *Altern Ther Health Med*. 2024, 30(10): 128-133.
- [95] 陈丽, 陈赛娟. 急性早幼粒细胞白血病的治愈之路与中国贡献 [J]. 中华血液学杂志, 2025, 46(5): 377-384.
- [96] 蒋淑芳, 李双月. 口服砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病的进展 [J]. 浙江医学, 2023, 45(24): 2669-2672.
- [97] 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 1995, 16(1): 26-28.
- [98] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组, 钱林生, 赵耀中. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(12): 801-804.
- [99] Zhu H H, Wu D P, Jin J, *et al.* Oral Tetra-arsenic Tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: A multicenter randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33): 4215-4221.
- [100] Zhu H H, Wu D P, Du X, *et al.* Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: A non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 871-879.
- [101] Chen S, Qin W W, Lu X H, *et al.* Arsenic trioxide versus *Realgar-Indigo Naturalis* formula in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: A multicenter, randomized trial [J]. *Haematologica*, 2025, 110(3): 621-628.
- [102] Zhu H H, Liu Y R, Jia J S, *et al.* Oral arsenic and all-trans retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(26): 2987-2989.
- [103] Wang L, Zhou G B, Liu P, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula *Realgar-Indigo Naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [104] Wang L, Li X L, Liu X Y, *et al.* Enhancing effects of indirubin on the arsenic disulfide-induced apoptosis of human diffuse large B-cell lymphoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1940-1946.
- [105] 刘耀武, 汪电雷, 黄鹏, 等. ICP-MS 法研究不同青黛和雄黄配伍组方对大鼠体内砷吸收的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(4): 902-904.
- [106] Clebak K T, Helm L, Uppal P, *et al.* Atopic dermatitis [J]. *Prim Care Clin Off Pract*, 2023, 50(2): 191-203.
- [107] Hengge U R, Ruzicka T, Schwartz R A, *et al.* Adverse effects of topical glucocorticosteroids [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(1): 1-15.
- [108] Ring J, Möhrenschrager M, Henkel V. The US FDA 'black box' warning for topical calcineurin inhibitors [J]. *Drug Saf*, 2008, 31(3): 185-198.
- [109] 吴东升, 梁英, 李云, 等. 青黛佐治婴儿特应性皮炎临床分析 [J]. 基层医学论坛, 2007, 11(19): 869-870.
- [110] Lin Y K, Chang S H, Yang C Y, *et al.* Efficacy and safety of *Indigo Naturalis* ointment in treating atopic dermatitis: A randomized clinical trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112477.
- [111] Yang C Y, Chen C B, Lu C W, *et al.* Efficacy and safety of *Indigo Naturalis* oil extract (Lindioil ointment) for the treatment of atopic dermatitis: A randomized, crossover, evaluator-blinded, controlled trial [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1546589.
- [112] Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, *et al.* Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with *Indigo Naturalis*: A Japanese nationwide survey [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(10): 891-896.
- [113] Matsuno Y, Hirano A, Torisu T, *et al.* Short-term and long-term outcomes of *Indigo Naturalis* treatment for inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 412-417.
- [114] Hoeper M M, Bogaard H J, Condliffe R, *et al.* Definitions

- and diagnosis of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25): D42-D50.
- [115] Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Pulmonary arterial hypertension associated with the Chinese herb *Indigo Naturalis* for ulcerative colitis: It may be reversible [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 577-578.
- [116] Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1992.
- [117] Misumi K, Ogo T, Ueda J, et al. Development of pulmonary arterial hypertension in a patient treated with Qing-Dai (Chinese herbal medicine) [J]. *Intern Med*, 2019, 58(3): 395-399.
- [118] Masaki T, Okazawa M, Asano R, et al. Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(11): e2023899118.
- [119] Sato K, Ohira H, Horinouchi T, et al. Chinese herbal medicine Qing-Dai-induced pulmonary arterial hypertension in a patient with ulcerative colitis: A case report and experimental investigation [J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 26: 265-269.
- [120] Chang K S K, Zhong M Z, Davis R F. Indigo carmine inhibits endothelium-dependent and-independent vasodilation [J]. *Hypertension*, 1996, 27(2): 228-234.
- [121] Kondo S, Araki T, Okita Y, et al. Colitis with wall thickening and edematous changes during oral administration of the powdered form of Qing-Dai in patients with ulcerative colitis: A report of two cases [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11(4): 268-272.
- [122] Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. *Indigo Naturalis*-induced colitis [J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(6): 791.
- [123] Cho B, Yoon S M, Son S M, et al. Ischemic colitis induced by *Indigo Naturalis* in a patient with ulcerative colitis: A case report [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 154.
- [124] Matsuno Y, Torisu T, Umeno J, et al. One-year clinical efficacy and safety of *Indigo Naturalis* for active ulcerative colitis: A real-world prospective study [J]. *Intest Res*, 2022, 20(2): 260-268.
- [125] 齐秀珍. 靛玉红引起消化道出血 1 例 [J]. 河北医药, 1986, 8(1): 14.
- [126] 杜德极. 靛玉红对狗的亚急性毒性研究 [J]. 中草药, 1981, 12(2): 27-29.
- [127] Xu Y Q, Shi J C, Mok H L, et al. Macrophage-mediated transport of insoluble indirubin induces hepatic injury during intestinal inflammation [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(36): e02993.
- [128] 范雪峰. 对青黛临床应用中的几点建议 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 1027-1028.
- [129] 邹爱东. 青黛超临界提取工艺及其超临界提取物的药动学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [130] Plitzko I, Mohn T, Sedlacek N, et al. Composition of *Indigo Naturalis* [J]. *Planta Med*, 2009, 75(8): 860-863.
- [131] Pan M, Pei W X, Yao Y X, et al. Rapid and integrated quality assessment of organic-inorganic composite herbs by FTIR spectroscopy: Global chemical fingerprints identification and multiple marker components quantification of *Indigo Naturalis* (Qing Dai) [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2743.
- [132] 刘雪梅, 贺亚男, 王芳, 等. 基于水试过程定量刻画的黑青黛质量快检方法的建立与应用 [J]. 药学学报, 2022, 57(11): 3411-3418.
- [133] 孙全, 王立娟, 唐菱, 等. 基于多成分定量结合化学计量学评价青黛的质量 [J]. 中国药房, 2023, 34(8): 941-945.
- [134] 刘娟汝, 刘晓梅, 刘雨诗, 等. 基于色度分析原理的黑青黛有效成分含量与其色度值的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 165-170.
- [135] 尚超凡, 周巧, 朱娟娟, 等. 电子感官技术在中药质量辨识及炮制的应用概况 [J]. 中草药, 2024, 55(24): 8654-8663.
- [136] 张婷, 黄胜杰, 邓璇, 等. 基于聚乙二醇表面成膜法的青黛亲水性饮片制备及系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3213-3221.
- [137] 叶英杰, 闵志强, 邹文铨, 等. 青黛分散片制备工艺研究 [J]. 中药与临床, 2010, 1(2): 29-31.
- [138] 黄胜杰, 苏娟, 葛春丽, 等. 基于粉体表面改性的青黛干混悬剂制备与评价 [J]. 药学学报, 2023, 58(5): 1347-1353.
- [139] Zhang J Y, Li H L, Zhang Y C, et al. Computational toxicology in drug discovery: Applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2025, 26(5): bbaf533.
- [140] 申佰轩, 郭康雅, 郭源辉, 等. 网络毒理学在中药安全性评价中的研究现状与发展思考 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 179-190.
- [141] 李丁, 王婉莹, 孙璐, 等. 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 731-741.

[责任编辑 赵慧亮]