

葛根芩连汤研究进展及其质量标志物预测

郑 一, 包永睿, 王 帅, 李天娇, 刘顺宇, 张嘉禾, 郭 鹤*, 孟宪生*

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘 要: 葛根芩连汤出自东汉张仲景《伤寒论》, 由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味中药组成, 具有解肌清热、止泻止痢之功, 是治疗表邪内陷、里热炽盛所致热利证的经典名方。近年来, 复方化学表征、体内暴露、肠道菌群-代谢物轴、糖脂代谢、动脉粥样硬化及炎症性肠病等研究不断深入, 另有研究提示共煎体系中的天然纳米颗粒和成分间自组装结构可能影响活性成分的释放、结肠吸收、组织分布及药效。在保持“化学成分-药理作用-临床应用-质量标志物预测”主线的基础上, 系统整合近年复方指纹与多成分定量、药动学、天然纳米颗粒、巨噬细胞极化、焦亡/铁死亡、肠道微生态及循证临床研究, 并依据质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境和成分可测性“五原则”, 提出葛根素、3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷、大豆苷元、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A、小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀、药根碱、甘草苷、异甘草苷、甘草素、甘草酸及甘草次酸 20 个潜在质量标志物, 并构建核心指标与扩展指标相结合的分层评价思路, 以期对葛根芩连汤全过程质量控制和临床精准应用提供依据。

关键词: 葛根芩连汤; 天然纳米颗粒; 质量标志物; 葛根素; 3'-羟基葛根素; 3'-甲氧基葛根素; 大豆苷; 大豆苷元; 黄芩苷; 黄芩素; 汉黄芩苷; 汉黄芩素; 千层纸素 A; 小檗碱; 黄连碱; 表小檗碱; 巴马汀; 药根碱; 甘草苷; 异甘草苷; 甘草素; 甘草酸; 甘草次酸

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8143-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.017

Research progress on Gegen Qinlian Decoction and prediction of its quality markers

ZHENG Yi, BAO Yongrui, WANG Shuai, LI Tianjiao, LIU Shunyu, ZHANG Jiahe, GUO He, MENG Xiansheng
Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Gegen Qinlian Decoction (葛根芩连汤, GQD), originated from *Treatise on Febrile Diseases*, consists of Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*), Huangqi (*Scutellariae Radix*), Huanglian (*Coptidis Rhizoma*) and Gancan (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), has the functions of relieving muscle, clearing heat, stopping diarrhea and dysentery, which is a classic prescription for treating heat-induced syndrome caused by internal invasion of exterior pathogenic factors and intense internal heat. In recent years, research on compound chemical characterization, *in vivo* exposure, the gut microbiota-metabolite axis, glycolipid metabolism, atherosclerosis and inflammatory bowel disease has been continuously deepened. Recent evidence also suggests that natural nanoparticles and self-assembled structures formed during co-decoction may influence the release, colonic absorption, tissue distribution, and pharmacological effects of active constituents. On the basis of maintaining the main line of “chemical constituents-pharmacological actions-clinical applications-quality marker (Q-Marker) prediction”, this review integrates recent evidence from compound fingerprint and multi-component quantification, pharmacokinetics, natural nanoparticles, macrophage polarization, pyroptosis/ferroptosis, intestinal microecology, and evidence-based clinical studies. Based on the “five principles” of quality transfer and traceability, ingredient specificity, ingredient effectiveness, compound compatibility environment and ingredient testability, 20 candidate Q-Markers are proposed, including puerarin, 3'-hydroxypuerarin, 3'-methoxypuerarin, daidzin, daidzein, baicalin, baicalein, wogonoside,

收稿日期: 2026-07-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82505220); 辽宁省科技计划联合计划自然科学基金面上项目(2025-MSLH-483); 辽宁省教育厅自主选题项目(LJ212410162016)

作者简介: 郑 一(1990—), 男, 博士生导师, 讲师。E-mail: zydg90@vip.qq.com

*通信作者: 郭 鹤(1991—), 女, 博士研究生, 讲师。E-mail: 785659391@qq.com

孟宪生(1964—), 男, 博士生导师, 博士后合作导师, 二级教授。E-mail: mxsvvv@163.com

wogonin, oroxylin A, berberine, coptisine, epiberberine, palmatine, jatrorrhizine, liquiritin, isoliquiritin, liquiritigenin, glycyrrhizic acid, and glycyrrhetic acid. A hierarchical evaluation strategy combining core and extended indicators is proposed to provide a basis for the full-process quality control and precise clinical application of GQD.

Key words: Gegen Qinlian Decoction; natural nanoparticles; quality markers; puerarin; 3'-hydroxypuerarin; 3'-methoxypuerarin; daidzin; daidzein; baicalin; baicalein; wogonoside; wogonin; oroxylin A; berberine; coptisine; epiberberine; palmatine; jatrorrhizine; liquiritin; isoliquiritin; liquiritigenin; glycyrrhizic acid; glycyrrhetic acid

葛根芩连汤 (Gegen Qinlian Decoction, GQD) 首载于东汉张仲景所著《伤寒论·辨太阳病脉证并治》，原文记载“太阳病，桂枝证，医反下之，利遂不止，脉促者，表未解也；喘而汗出者，葛根黄芩黄连汤主之”^[1]。原方由葛根半斤、黄芩 3 两、黄连 3 两、甘草 2 两组成，方中葛根解肌退热、升清止泻，黄芩与黄连清热燥湿，甘草调和中焦及诸药，全方共奏解表清里、止泻止痢之效。历代方证研究与现代综述对其病机、配伍及应用范围进行了持续梳理^[2-4]。现代研究显示，GQD 具有多成分、多靶点和多环节协同作用特点，其研究领域已由感染性腹泻拓展至炎症性肠病、糖尿病、脂质代谢紊乱、代谢性脂肪性肝病、动脉粥样硬化及肿瘤辅助治疗等方向^[5-6]。与此同时，复方质量评价仍存在体外含量指标与体内药效物质脱节、共煎和制剂过程中的结构变化未被充分纳入、不同病证及剂型的指标组合缺少层级等问题。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念及后续技术指南为建立来源可溯、效应相关且可测的复方质量评价体系提供了方法学基础^[7-8]。本文在系统梳理 GQD 化学成分、体内过程、药理作用及临床应用研究进展的基础上，重点总结其天然纳米颗粒与自组装结构、体内暴露特征、抗动脉粥样硬化作用及近年临床研究，并结合相关证据开展 Q-Marker 预测分析。

1 化学成分

1.1 单味中药的化学成分

1.1.1 葛根 葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根，传统用于解肌退热、升阳止泻。其主要含异黄酮及其糖苷，包括葛根素、3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷、大豆苷元和染料木素等。葛根素为 C-糖苷异黄酮，结构相对稳定，是《中国药典》2025 年版质量控制、复方定量及体内暴露研究中的代表性成分；大豆苷及大豆苷元则体现糖苷水解和肠道菌群转化特征。从 Q-Marker 角度看，单以葛根素难以覆盖葛根异黄酮的同系物组成及苷-苷元转化，宜结合 3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷和大豆苷元进行多

成分评价^[9-10]。

1.1.2 黄芩 黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根，具有清热燥湿、泻火解毒之功。其以黄酮类为主要成分，代表物包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A 及白杨素。黄芩苷和汉黄芩苷可经肠道菌群或组织酶水解生成相应苷元，苷与苷元在溶解性、膜通透性及组织暴露方面存在差异。黄芩苷-黄芩素、汉黄芩苷-汉黄芩素 2 组成分对能够同时反映药材来源、体内转化及药效相关性，千层纸素 A 则可补充甲氧基黄酮类的代表性^[5,11]。

1.1.3 黄连 黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎，主要含小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀、药根碱及非洲防己碱等异喹啉生物碱。原小檗碱类成分既是黄连专属性较强的化学标志，也是抗菌、抗炎、糖脂代谢调节及肠道微生态研究中的核心物质基础。由于不同生物碱的含量、溶出、组织暴露及配伍响应并不完全一致，质量评价宜由单测小檗碱转向小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀和药根碱的组合控制^[12-13]。

1.1.4 甘草 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根及根茎，主要含三萜皂苷和黄酮类成分。甘草酸、甘草次酸、甘草苷、异甘草苷、甘草素和异甘草素等兼具来源代表性、药效相关性 & 检测可行性，其中甘草酸及甘草苷为《中国药典》2025 年版质量控制指标。甘草酸-甘草次酸及甘草苷/异甘草苷-相应苷元的转化关系，还可反映胃肠代谢、配伍增效减毒与体内暴露，是整方 Q-Marker 分层评价的重要组成^[5,9]。

1.2 复方化学成分谱与质量评价

GQD 共煎后形成由黄酮、生物碱、三萜皂苷、有机酸、氨基酸及糖类组成的复杂体系。采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱可鉴定 67 个化合物，主要包括来源于葛根、黄芩和甘草的黄酮类以

及来源于黄连的生物碱类成分^[14]。HPLC 指纹图谱及传统汤剂与配方颗粒比较研究表明,不同剂型和制备工艺可引起共有峰相对面积与多成分含量变化^[15-16];UHPLC/DAD/qTOF-MS、UPLC-MS/MS 及 UPLC 指纹研究进一步拓展了原型成分、代谢物和多指标定量范围^[17-19]。

Zhang 等^[20]将 HPLC 欧氏定量指纹、多成分定量、紫外总指纹溶出和体外抗氧化活性相结合,对 22 批葛根芩连片进行质量评价,同时测定 8 种活性成分,并通过谱效关系筛选出葛根素、黄芩素、黄芩苷、盐酸小檗碱和氯化巴马汀等潜在抗氧化活性成分。基于特征图谱和网络药理学的树脂醇提取物研究亦提出了具有来源、药效和可测性证据的候选 Q-Marker,为质量评价由单指标向多成分与模式识别结合转变提供了依据^[21]。

1.3 入血成分、组织分布与代谢转化

复方口服后的原型成分和代谢物比单纯体外含量更接近实际药效物质。血清药物化学研究在给药后的血浆中识别到多种原型成分和代谢产物^[22];正常及细菌性腹泻小型猪药动学研究检测了 8 种主要成分,并发现葛根素、汉黄芩素和大豆苷元的部分药动学参数存在组间差异^[23]。大鼠血浆及尿液研究鉴定出 29 个原型和 13 个代谢产物,涉及水解、去甲基化、甲基化、硫酸化及葡萄糖醛酸化等途径^[17]。

多成分组织分布和整合药动学研究显示,葛根素、黄芩苷/黄芩素、汉黄芩苷/汉黄芩素、黄连生物碱及甘草相关成分在肠、肝、肾及其他组织中的暴露程度不同^[24-25]。42 种指标成分药动学研究进一步揭示了小檗碱与甘草酸等成分在复方环境中的相互作用^[26]。因此,Q-Marker 筛选可从制剂中可检出、体内可暴露、代谢后仍具效应 3 个层面递进考察:前者用于确认候选成分能够随制备过程稳定传递,是质量控制的基础;中者用于评价口服后能否进入体循环或相关组织,避免体外高含量与体内低暴露脱节;后者则关注原型及其活性代谢物与药效的关联。三者分别对应质量可控性、生物可达性和效应相关性^[17,24-26]。

1.4 共煎体系中的天然纳米颗粒与自组装结构

GQD 共煎液并非仅由游离小分子构成。研究发现,共煎体系中可形成天然纳米颗粒,其通过疏水作用、氢键、静电及其他非共价相互作用负载小檗碱、黄芩苷、甘草酸等成分,构成内源性口服递

送系统。在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠中,该天然纳米颗粒可提高多种活性成分的结肠吸收和部分组织暴露^[27]。成分间自组装纳米粒还可减轻伊立替康所致肠毒性,提示“复方微观结构-体内暴露-药效”可能是配伍增效的机制之一^[28]。

近年的葛根芩连纳米制剂研究以小檗碱、葛根素、黄芩苷和甘草酸等为基础构建纳米靶向体系,动物实验提示其可通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)轴促进 M2 型巨噬细胞极化并改善溃疡性结肠炎^[29]。人工纳米制剂与传统共煎产生的天然纳米颗粒在形成方式、组成和质量属性上并不相同,相关研究仍需进一步比较粒径、电位、载药谱、稳定性及释放行为等质量属性。

2 药理作用

2.1 抗菌、抗炎及肠黏膜保护作用

GQD 对多种致病菌具有抑制作用,不同提取和制备工艺的抗炎、抑菌效力存在差异^[30-32]。基于整体抗炎活性的中药生物药剂学分类研究表明,小檗碱、表小檗碱、大豆苷等多种特征成分可降低炎症细胞模型中的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)释放^[33]。在溃疡性结肠炎模型中,GQD 及其药效组分可降低氧化应激及炎症指标,并通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、IL-6/Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、Notch 及铁死亡相关通路改善炎症和黏膜损伤^[34-38]。黄芩素与小檗碱对艰难梭菌生长及毒力的协同抑制为方中黄芩-黄连药对的抗感染作用提供了新的实验依据^[39]。

2.2 抗腹泻与肠动力调节作用

化疗相关性腹泻模型中,GQD 合煎液与单煎混合液均可降低腹泻指数,二者药效未见显著差异^[40];番泻叶腹泻及胃排空、小肠推进实验亦支持 GQD 及其药效组分的抗腹泻作用^[41]。拆方与配伍研究提示黄连对小肠推进的影响较突出,葛根与甘草亦参与调节,表明止泻效应并非单一成分作用,而是抗菌、抗炎、抑制分泌、调节动力和修复屏障的综合结果^[42]。

2.3 降血糖与改善胰岛素抵抗作用

GQD 可在高脂饮食联合链脲佐菌素模型及脂肪细胞模型中降低血糖并改善胰岛素抵抗,其作用与脂联素、胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) / 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、AMPK 及葡萄糖转运等环节有关^[43-45]。肠道菌群研究显示,小檗碱是整方降糖作用的重要贡献成分,但其效应依赖复方对肠道微生态和宿主代谢的整体调节^[46-47]。中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) 等系统药理学资源可用于候选成分与靶点初筛,但应由真实化学检出、体内暴露及实验效应进行校正^[48]。

一项 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 随机双盲安慰剂对照研究显示,中、高剂量 GQD 可改善空腹血糖和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c), 并伴随肠道菌群变化^[49]; 3 项随机、双盲、剂量平行对照试验表明,在以黄连为剂量变量的试验中,高、中、低剂量组 HbA1c 分别下降 0.75%、0.34% 和 0.26%, 组间差异有统计学意义 ($F=3.11$, $P=0.049\ 2$); Pearson 相关分析显示,黄连剂量与 HbA1c 降幅呈正相关 ($r=0.857$, $P=0.029$), 而葛根剂量与 HbA1c 降幅的相关性无统计学意义 ($r=0.582$, $P=0.225$)^[50]。双盲随机临床研究进一步将降糖应答与 *Faecalibacterium* 等肠道菌变化联系起来^[51]。系统评价与 Meta 分析总体提示 GQD 联合常规治疗可改善空腹血糖、餐后血糖、HbA1c 及胰岛素抵抗,但纳入研究的异质性和偏倚风险仍需重视^[52-53]。在并发肝损伤方面, GQD 可通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 相关机制抑制铁死亡,改善 T2DM 模型中的肝损伤^[54]; 同时,可通过调节肠道菌群和脂质代谢改善高脂饮食-链脲佐菌素模型的代谢紊乱^[55]。

2.4 调节脂质代谢与抗动脉粥样硬化作用

早期研究提示 GQD 具有 AMPK 依赖的调血脂及抗动脉粥样硬化作用^[56]; 小檗碱可通过区别于他汀类的机制降低胆固醇,并改善 T2DM 合并血脂异常^[57-58]。整方还可通过沉默调节蛋白 1 (silent information regulation 1, Sirt1)、PPAR α /PPAR γ 及肠道菌群等途径减轻肝脂肪沉积^[59-61]。本课题组前期

研究基于网络药理学与分子对接筛得葛根素、黄酮素、汉黄芩素等可能作用于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、诱导型一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) 及炎症相关通路的成分^[62]; 在 ApoE^{-/-}小鼠中, GQD 可调节血脂和斑块负荷,并促进巨噬细胞由 M1 样向 M2 样表型转化^[63]; 进一步研究显示,其可抑制 NF- κ B/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) / 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 通路介导的巨噬细胞焦亡,改善动脉粥样硬化易损斑块^[64]。这些研究将“调血脂-炎症-巨噬细胞命运-斑块稳定性”连接起来,为 GQD 心血管应用提供了较完整的实验链条。Zhang 等^[65]进一步提出, GQD 可能通过 PPAR γ /肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) / 腺苷三磷酸结合盒转运蛋白 A1 (adenosine triphosphate binding cassette transport protein A1, ABCA1) 介导胆固醇外排,并影响生长停滞特异性蛋白 6 (growth arrest-specific protein 6, GAS6) / 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 相关细胞互作和凋亡细胞清除,从而调节泡沫细胞形成及斑块微环境。在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎模型中,该方还可通过菌群-胆汁酸轴改善肝脂沉积、代谢炎症和肠屏障^[66]。

2.5 调节肠道菌群及微生物代谢作用

GQD 可在不同饮食背景下通过菌群依赖方式改善结肠炎^[67], 并通过调节色氨酸代谢激活芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) / IL-22 轴,促进上皮屏障修复^[68]。加味方或整方还可减轻氧化应激、恢复黏液屏障并抑制 $\gamma\delta$ T17 细胞相关炎症^[69-70]。临床及基础研究提示, GQD 对肠道微生态的调节不仅限于消化系统,还与结直肠癌患者免疫及屏障功能、糖脂代谢和菌群-胆汁酸通路相关^[71-73]。天然纳米颗粒和人工纳米制剂能够改变成分在肠腔、黏液层及上皮细胞间的递送方式,因此可能成为连接复方化学、菌群生态和宿主药动学的新研究层级^[27,29]。

2.6 免疫调节及抗肿瘤辅助作用

GQD 可通过辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) / 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 平衡、巨噬细胞极化、黏膜屏障和炎症因子网络发挥免疫调节作用^[36,74]。网络药理学结合动物及细胞实验提示, GQD 可通过抑制 TLR4 相关信号减轻结肠炎相关结直肠癌^[75]; 在结直肠癌模型中,整方可重

塑肠道菌群和肿瘤免疫微环境, 增强程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1) 阻断效应^[76]; 在人肾癌模型中可抑制肿瘤扩增及基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 相关血管生成^[77]。小檗碱、黄芩素、葛根素及黄连相关生物碱的代谢与抗肿瘤机制研究为复方药效成分筛选提供了补充依据^[10-13]。

在临床肿瘤辅助治疗方面, 一项多中心随机对照试验显示, 葛根芩连片可降低非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂治疗相关不良事件的发生风险, 并提示 IL-6 可能参与其作用^[78]。该研究拓展了经典方的临床应用边界, 但仍需在不同治疗方案、证候亚群及长期结局中进一步验证。

2.7 其他新兴药理作用

GQD 的作用范围还包括急性肺损伤、病毒性肺炎及高尿酸血症等。整合药理学研究提示其可多靶点调控脂多糖诱导的急性肺损伤^[74]; 甲型流感病毒感染小鼠研究提示, GQD 可下调 TLR7 相关信号并减轻感染相关免疫损伤^[79]。Zhou 等^[80]研究显示, 该方可通过“肠道菌群-代谢组-免疫/炎症”轴改善 H1N1 病毒性肺炎, 并涉及补体 C3/NLRP3 炎症小体调节。此外, 代谢组与菌群研究提示其对高尿酸血症及相关代谢异常具有潜在干预作用。

3 临床应用

3.1 消化系统疾病

GQD 临床应用仍以湿热泄泻及炎症性肠病为主。随机对照试验系统评价显示, 该方治疗溃疡性结肠炎具有一定潜力^[81]; GQD 联合美沙拉嗪的系统评价提示联合方案可提高临床缓解和症状改善率, 但证据质量受样本量、盲法及研究异质性限制^[82]。一项纳入 102 例重度湿热型溃疡性结肠炎患者的单中心随机研究显示, 在美沙拉嗪和氢化可的松治疗基础上加用加味 GQD, 可改善症状、炎症及肠黏膜屏障相关指标^[83]。腹泻型肠易激综合征多中心研究评价的是中医辨证治疗总体效果, 尚不能据此独立确认 GQD 单方疗效^[84]。相关综述^[72]对急性肠炎、感染性腹泻及肠道屏障研究进行了归纳, 从临床证据的特异性看, 现有研究的价值主要体现在传统湿热泄泻相关病证向溃疡性结肠炎等现代疾病表型的规范化评价, 腹泻型肠易激综合征仍需开展 GQD 专方研究, 而非单纯扩展适应证范围^[81-84]。

3.2 T2DM

T2DM 是 GQD 现代临床研究中证据相对集中

的拓展领域。安慰剂对照、剂量平行及其他双盲随机试验与系统评价, 使证据由单中心观察逐步转向标准化临床研究^[49-53]。现阶段较为合理的结论是 GQD 可能作为常规治疗的辅助措施改善血糖及胰岛素抵抗, 但尚不能替代标准降糖治疗, 且需明确证候、制剂、剂量和疗程。其中, 以黄连为剂量变量的实验显示 HbA1c 降幅随黄连剂量增加而增大, 而葛根剂量未显示相同的量-效关系^[50]; 双盲试验进一步观察到降糖应答与特定肠道菌群变化相关^[51], 使其临床价值由单纯疗效观察延伸至剂量-效应与生物学响应关联。

3.3 血脂异常及代谢性脂肪性肝病

血脂异常及代谢性脂肪性肝病是 GQD 的拓展研究方向。高脂血症大鼠研究显示, GQD 联用阿托伐他汀可影响其药动学并改善血脂指标, 但临床联合用药的疗效及相互作用仍需验证^[85], 方证总结亦涉及糖尿病、高血压、高脂血症和肥胖的辨证应用^[86]。动物研究进一步支持其通过 Sirt1、PPAR 和菌群-胆汁酸轴改善肝脂质沉积^[59-60,66]。

3.4 心血管系统疾病

GQD 的心血管研究主要集中于动脉粥样硬化及其危险因素。现有证据显示, 该方可从血脂调节、内皮炎症、巨噬细胞极化、焦亡和胆固醇外排等多个环节影响斑块形成与稳定性^[56,62-65]。不过, 目前直接临床终点证据仍不足, 后续应开展规范的随机对照研究, 并以颈动脉内膜中层厚度、斑块体积/性质、炎症指标和主要心血管事件等作为评价指标。

3.5 其他临床应用

一项小样本临床研究提示, GQD 对肠道湿热型急性放射性直肠炎具有改善症状的潜力, 其疗效仍需较大样本研究验证^[87]。在肿瘤治疗相关不良反应方面, 葛根芩连片降低免疫相关不良事件的随机对照研究拓展了经典方的临床应用边界^[78]。这些新适应证仍应坚持“证候相符、标准制剂、疗效与安全性并重”的原则, 临床与转化研究方向总结见表 1。现有临床证据主要集中于溃疡性结肠炎和糖代谢异常; 血脂异常及动脉粥样硬化的证据主要来自机制与动物研究, 肿瘤辅助治疗已有探索性临床试验, 不同适应证的证据成熟度并不一致。

4 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 强调候选成分应与中药质量传递、来源专属性、药效、配伍及可测性相联系^[7]。2025 年发布的《中药质量标志物研究技术指南》进一步强

表 1 GQD 主要临床与转化研究方向

Table 1 Major clinical and translational research directions of GQD

研究方向	代表研究类型	主要观察结果
溃疡性结肠炎	系统评价、单中心随机对照临床试验（加味方联合治疗）	症状、黏膜炎症和临床缓解可能改善 ^[81-83]
腹泻型肠易激综合征	中医辨证治疗随机对照临床试验（非 GQD 单方）	总体症状改善；GQD 单方效应未独立确定 ^[84]
T2DM	双盲随机对照临床试验、剂量试验、Meta 分析	血糖、HbA1c、胰岛素抵抗和菌群指标改善 ^[49-53]
血脂异常/代谢相关脂肪性肝病-代谢相关脂肪性肝炎	动物机制及药物相互作用研究	调血脂、改善肝脂沉积和菌群-胆汁酸轴 ^[66,85]
动脉粥样硬化	网络药理、ApoE ^{-/-} 动物及机制研究	斑块负荷、巨噬细胞极化、焦亡和胆固醇外排改善 ^[62-65]
肿瘤辅助治疗	多中心开放标签随机对照临床试验	免疫相关不良事件风险可能降低 ^[78]

调多学科证据融合及验证路径^[8]。对于 GQD，在传统“五原则”基础上，可将体内暴露、肠道菌群转化、共煎结构、制剂工艺及临床场景作为补充证据。具体而言，先依据药材及复方实际检出建立候选池，再按“五原则”进行初筛，以体内暴露和配伍/工艺证据进行修正，最后根据证据充分度划分为核心候选与扩展候选，即采用“候选池-五原则评价-体内与配伍修正-核心/扩展分层”的思路进行预测（图 1）。路径强调，候选成分需先满足来源与复方检出的基本条件，再由有效性、配伍/工艺、体内暴露及可测性证据共同校正，最终进入核心或扩展层。

4.1 基于质量传递与溯源的预测

质量传递与溯源要求明确“药材-饮片-共煎液-制剂-体内”的连续证据。《中国药典》2025 年版规定的葛根素、黄芩苷、黄连主要生物碱、甘草苷和甘草酸具有较成熟的来源与检测基础^[9]；复方高分辨质谱、指纹图谱、多成分定量、入血成分和组织分布研究支持葛根素类、黄芩黄酮、黄连生物碱及甘草黄酮/皂苷进入候选池^[14-17,24-25]。该维度主要回答候选成分能否由原料稳定传递至制剂并获得体内证据，是后续药效与可测性评价的前提。

上述“药材-饮片-共煎液-制剂-体内”路径主要



图 1 基于“五原则”的 GQD Q-Marker 分析路径

Fig. 1 Analysis pathway for Q-Marker of GQD based on “five principles”

对应传统共煎体系。以单味配方颗粒组方或采用免煎颗粒时,制备过程不经历 4 味药共同煎煮,成分转移和微观组装过程可能与传统汤剂不同。因此,本文 20 个候选 Q-Marker 不预设在不同剂型中具有相同权重;应用于配方颗粒等现代剂型时,应比较成分转移率、复溶后的游离态/颗粒结合态比例及体内暴露,再据此调整核心与扩展指标。

4.2 基于成分特有性的预测

4.2.1 葛根 葛根异黄酮中,葛根素具有 C-糖苷结构、含量较高且为《中国药典》2025 年版指标;3'-羟基葛根素和 3'-甲氧基葛根素可反映同系物组成及制备工艺差异;大豆苷-大豆苷元则兼顾药材来源与肠道菌群水解转化。因此,葛根素、3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷和大豆苷元可形成“主成分+同系物+苷/苷元”的组合^[9,14-17,20]。

4.2.2 黄芩 黄芩苷为黄芩高含量特征成分,黄芩素为其苷元;汉黄芩苷和汉黄芩素为甲氧基取代黄酮,具有较明确的药味归属。上述 4 种成分兼顾含量、来源、菌群转化及膜通透性差异,可作为黄芩来源的主要候选。千层纸素 A 虽可补充甲氧基黄酮谱,但其含量和来源特异性证据相对有限,本文将其定位为扩展候选指标^[5,11,14,17]。

4.2.3 黄连 小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀和药根碱均属于黄连代表性原小檗碱类生物碱,具有明确来源归属和成熟检测基础。五者在抗菌、抗炎、糖脂代谢、组织暴露及复方相互作用方面各有侧重,联合控制比单一小檗碱更能反映黄连及整方质量^[9,12-14,20,26]。

4.2.4 甘草 甘草苷、异甘草苷和甘草素代表甘草黄酮类及其苷-苷元转化,甘草酸和甘草次酸代表三萜皂苷及其体内代谢。上述成分既可反映甘草药味来源,又与抗炎、黏膜保护、配伍相互作用和纳米组装相关,适合作为甘草来源的核心或扩展候选^[5,9,14,17,26-28]。因此,成分特有性评价并非追求药味“唯一成分”,而是优先保留来源归属清晰且能够代表各药味主要化学类型的候选物。

4.3 基于成分有效性的预测

本文不将不同层级证据等量处理:随机对照试验和系统评价/Meta 分析用于支持整方的临床相关性,但需结合样本量、盲法、多中心设计及研究异质性判断其可信度;动物和细胞研究主要用于解析候选成分与作用通路的关系。临床证据不能直接替代单一成分的因果验证。

4.3.1 基于抗菌、抗炎及黏膜保护有效性 整方及药效组分的抗菌、抗炎和结肠黏膜保护研究,为小檗碱、黄连碱、表小檗碱、黄芩苷、黄芩素、葛根素及甘草相关成分提供了效应依据。其中,细胞炎症模型、结肠炎模型及菌药相互作用研究分别从炎症因子、屏障修复、铁死亡和致病菌毒力等层面形成证据链^[33-39]。

4.3.2 基于降血糖及改善胰岛素抵抗有效性 葛根素、小檗碱、黄芩黄酮和甘草酸类成分与 AMPK 通路、IRS1/PI3K/Akt 通路、脂联素、葡萄糖转运及肠道菌群调节相关。整方动物实验、双盲随机试验和系统评价支持其改善血糖及胰岛素抵抗,但候选成分仍需通过暴露-效应关联和成分敲除/回补实验确认贡献度^[43-55]。

4.3.3 基于调血脂及抗动脉粥样硬化有效性 葛根素、黄芩素、汉黄芩素、小檗碱及其他黄连生物碱可参与 AMPK、PPAR、胆固醇外排和炎症信号调节。笔者前期的系列研究进一步将巨噬细胞极化、NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 介导的焦亡与易损斑块稳定性联系起来,为面向心血管疾病的 Q-Marker 组合提供了整方药效证据^[56-66]。

4.3.4 基于肠道微生态及微生物代谢有效性 葛根素、大豆苷/大豆苷元、黄芩苷/黄芩素、小檗碱及甘草相关成分均可受到肠道菌群转化或反向调节菌群生态。整方在色氨酸-AhR/IL-22、菌群-胆汁酸、黏液屏障和 $\gamma\delta$ T17 细胞等方向的研究,提示“可被菌群转化且能影响宿主-菌群互作”应成为候选成分有效性评价的重要维度^[46,55,60,66-73]。

4.3.5 基于免疫调节及抗肿瘤辅助有效性 GQD 可调节 Th17/Treg、巨噬细胞表型、肿瘤免疫微环境及炎症因子网络。结直肠癌、肾癌和非小细胞肺癌相关研究为葛根素、黄芩黄酮、黄连生物碱及甘草成分的扩展应用提供依据,但肿瘤方向候选 Q-Marker 宜作为病证或剂型特异的扩展层,而不宜直接替代传统功效相关核心指标^[36,71,74-78]。该维度以与传统功效及主要现代适应证相关的效应证据为主,拓展适应证的证据主要用于扩展层筛选。

4.4 基于复方配伍环境和纳米结构的预测

拆方与配伍研究提示,不同药味对肠动力和解热药效的贡献存在差异^[42,88]。一项在大鼠血浆中同时监测 42 种主要生物活性成分的多成分药动力学研究显示,复方配伍可提高小檗碱及其他黄连生物碱的血浆暴露,甘草酸可能通过提高小檗碱的肠上皮通

透性参与这一过程^[26]；天然纳米颗粒及成分间自组装研究显示，小檗碱、黄芩苷、甘草酸等既是活性成分，也是纳米结构形成和载药的重要参与者^[27-28]。应明确区分传统共煎自然形成的纳米颗粒、成分间自组装结构与外加载体构建的人工纳米制剂：前者属于复方配伍和煎煮过程的内源性质量属性，后者属于制剂工程属性。因而除总含量外，还可探索游离态/颗粒结合态比例、粒径、电位、形貌、消化稳定性和释放行为等指标，并验证其与体内暴露及药效的关联。鉴于目前相关证据仍主要来自有限的动物与体外研究，纳米结构宜作为配伍/工艺的修正项，而不宜单独作为核心 Q-Marker 的确定依据。不同药材批次、煎煮参数及胃肠环境对天然纳米颗粒形成和稳定性的影响尚缺乏系统比较，人体内是否保持相同结构及其对药效的实际贡献亦未得到验证。

4.5 基于成分可测性的预测

现有 HPLC、UPLC 及 LC-MS/MS 方法可同时测定多种异黄酮、黄酮、生物碱和皂苷^[15,18-19]。Zhang 等^[20]通过定量指纹、多成分定量、溶出与抗氧化活性联合研究显示，可从多维度评价葛根芩连片的批间质量差异，并筛选潜在抗氧化活性成分。因此，候选 Q-Marker 不仅应具备“可测性”，还应能区分原料、工艺和批次差异，并与药效或体内暴露建立相关。该维度主要用于评价候选指标能否转化为稳定、可重复的质量控制方法。20 个候选物构成的是

候选评价池，并不要求在同一色谱条件下同步定量。考虑异黄酮/黄酮、生物碱和三萜类成分在色谱保留及检测响应上的差异，常规质控可按化学类别分组建立 HPLC/UPLC 方法，必要时采用 DAD 多波长或 LC-MS/MS 检测；核心层应优先选择方法学稳定、批间区分度明确且成本可接受的指标，扩展层则用于工艺、代谢或剂型差异研究。

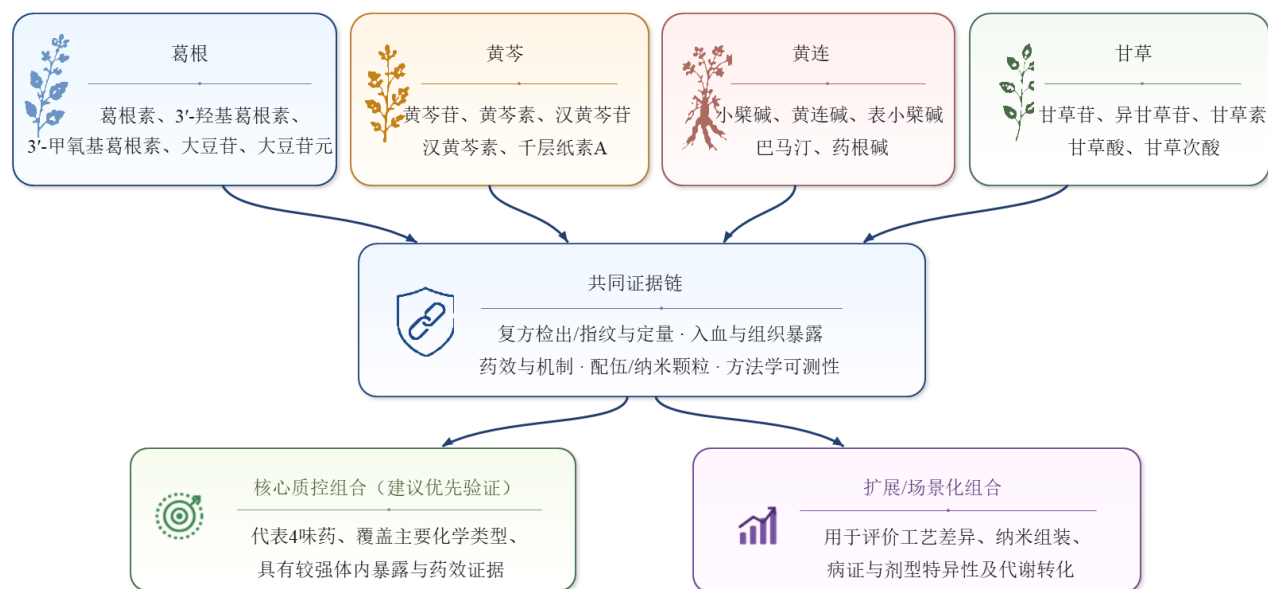
4.6 Q-Marker 综合预测结果

综合上述证据，本文提出 20 个潜在 Q-Marker：葛根素、3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、大豆苷、大豆苷元、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A、小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀、药根碱、甘草苷、异甘草苷、甘草素、甘草酸和甘草次酸。建议将《中国药典》2025 年版中的制剂定量、复方检出、体内暴露及主要药效证据较充分的成分作为核心层，将对工艺、纳米组装、代谢转化或病证/剂型差异更敏感的成分作为扩展层。核心层优先用于常规质量控制，扩展层主要用于工艺、代谢转化及特定病证/剂型的进一步验证。所有候选均属于预测结果，尚不能等同于已完成实验验证或法定质量标准的 Q-Marker。20 个候选物的名称、分子式、CAS 号、相对分子质量及药味来源见表 2，化合物结构涵盖异黄酮、黄酮、原小檗碱型生物碱及三萜类，反映了 GQD 主要化学骨架的差异。药味来源与证据分层见图 2。核心层的具体组成应随剂型及分析方法验证结果调

表 2 GQD 潜在 Q-Marker 信息

Table 2 Information on potential Q-Marker of GQD

序号	化合物	分子式	CAS 号	相对分子质量	来源
1	葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	3681-99-0	416.38	葛根
2	3'-羟基葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	117060-54-5	432.38	
3	3'-甲氧基葛根素	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	117047-07-1	446.40	
4	大豆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	552-66-9	416.38	
5	大豆苷元	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	486-66-8	254.24	黄芩
6	黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	21967-41-9	446.36	
7	黄芩素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	491-67-8	270.24	
8	汉黄芩苷	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	51059-44-0	460.39	
9	汉黄芩素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	632-85-9	284.27	黄连
10	千层纸素 A	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	480-11-5	284.27	
11	小檗碱	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	2086-83-1	336.36	
12	黄连碱	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄ ⁺	3486-66-6	320.32	
13	表小檗碱	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	6873-09-2	336.36	甘草
14	巴马汀	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄ ⁺	3486-67-7	352.40	
15	药根碱	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ ⁺	3621-38-3	338.40	
16	甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.39	
17	异甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	5041-81-6	418.39	
18	甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	578-86-9	256.25	
19	甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.93	
20	甘草次酸	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471-53-4	470.69	



候选Q-Marker仍需通过多批次质量评价、谱效关系、药动学-药效学及临床相关性研究进一步验证

图2 GQD 20个潜在Q-Marker的药味来源及核心/扩展候选分层

Fig. 2 Herbal origins and core/extended candidate stratification of 20 potential Q-Markers of GQD

整，并非固定要求20个候选物全部纳入常规放行检测。4味药各形成5个候选物的来源组合，核心层侧重药典/制剂定量、复方检出和体内暴露证据较充分的成分，扩展层用于反映代谢、工艺或剂型差异。

5 结语与展望

GQD作为经典名方，现代研究已由传统的抗炎、抗腹泻，逐步拓展至肠道微生态调节、糖脂代谢及肿瘤辅助治疗等领域。共煎体系中天然纳米颗粒的发现，将复方质量评价由“成分”延伸至“结构”；而巨噬细胞极化、焦亡/铁死亡及胆固醇外排等机制的深入探讨，进一步揭示了药效物质与疾病关键环节的内在联系。

然而，目前该方的基础与转化研究尚存在不足，未来可重点从以下几个方面进行梳理：（1）纳米结构与物质基础解析：探明共煎天然纳米颗粒的机制、批间稳定性、胃肠消化命运及生物安全性；（2）谱效与作用机制验证：突破单一成分药理学，聚焦整方、药对及多成分组合的谱效与因果验证；（3）体内过程与药动学-药效学关联：借助多组学及空间分布技术，打通“体外质量-体内暴露-靶组织效应”的完整证据链；（4）循证医学评价：统一临床制剂、剂量、证候及评价终点指标，开展大样本、多中心、随机双盲临床试验；（5）Q-Marker验证与标准提升：对预测的潜在Q-Marker进行跨产地、多批次及跨工艺、剂型的实验证实。

综上，GQD未来的质量控制不适于局限于单一或少数成分，而宜升级为依托“指纹/特征图谱-核心多成分定量-纳米结构表征-生物效应关联”的多维质控体系，以期为该方的现代临床合理应用与二次开发提供科学依据。

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. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 36.
- [2] 王永谦, 李文浦, 张文如, 等. 葛根黄芩黄连汤证的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 1980, 7(8): 42-43.
- [3] 施晓伟, 刘文, 王群, 等. 葛根芩连汤的研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 21-24.
- [4] 陈丽红, 唐于平, 王强. 葛根芩连汤的现代研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 670.
- [5] Lu J Z, Ye D, Ma B L. Constituents, pharmacokinetics, and pharmacology of Gegen-Qinlian Decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 668418.
- [6] 黄鑫磊, 贾雪雯, 丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(2): 215-220.
- [7] 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.
- [8] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 357.
- [10] Zhou Y X, Zhang H, Peng C. Puerarin: A review of pharmacological effects [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 1443-1457.

- 961-975.
- [11] Bie B B, Sun J, Guo Y, *et al.* Baicalein: A review of its anti-cancer effects and mechanisms in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1285-1291.
- [12] Meng F C, Wu Z F, Yin Z Q, *et al.* *Coptidis Rhizoma* and its main bioactive components: Recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 13.
- [13] Wang K, Feng X C, Chai L W, *et al.* The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139-157.
- [14] 王婷婷, 安毅, 梁琨, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱的葛根芩连汤的化学成分分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1498-1507.
- [15] Chen L H, Wang Q, Liu J N. Simultaneous analysis of nine active components in Gegen Qinlian Preparations by high-performance liquid chromatography with diode array detection [J]. *J Sep Sci*, 2006, 29(14): 2203-2210.
- [16] Chen L H, Liu J N, Wang Q, *et al.* Fingerprint comparison between Gegen Qinlian Preparations of three different pharmaceutical forms including decoction, dispensing granule and pill [J]. *Chromatographia*, 2009, 69(1): 123-127.
- [17] Miao W J, Wang Q, Bo T, *et al.* Rapid characterization of chemical constituents and rats metabolites of the traditional Chinese patent medicine Gegen-Qinlian-Wan by UHPLC/DAD/qTOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 72: 99-108.
- [18] Wang Q, Song W, Qiao X, *et al.* Simultaneous quantification of 50 bioactive compounds of the traditional Chinese medicine formula Gegen-Qinlian Decoction using ultra-high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1454: 15-25.
- [19] 吴亿晗, 王迪, 杨晓琴, 等. 葛根芩连丸 UPLC 指纹图谱建立及 7 种成分测定 [J]. *中成药*, 2018, 40(5): 1083-1087.
- [20] Zhang L W, Hu Y L, Zhai M, *et al.* A novel quality evaluation strategy for natural medicines integrated with HPLC euclidean quantitative fingerprinting, UV total fingerprint dissolution and *in vitro* antioxidant activity: A case study of Gegen Qinlian Tablet [J]. *Talanta*, 2025, 292: 127960.
- [21] 杨晓琴, 吴淑洋, 李敏, 等. 基于特征图谱和网络药理学的葛根芩连汤树脂醇提取物质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(18): 4993-5002.
- [22] 金慧, 王彦, 阎超. 葛根芩连汤入血成分的归属 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(22): 2687-2691.
- [23] Ling X, Xiang Y Q, Tang Q F, *et al.* Comparative pharmacokinetics of eight major bioactive components in normal and bacterial diarrhea mini-pigs after oral administration of Gegen Qinlian Decoction [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1044/1045: 132-141.
- [24] 刘昌顺, 晋臻, 陈飞龙, 等. 葛根芩连汤中 14 种功效成分在大鼠体内的组织分布 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10): 93-101.
- [25] Lu J Z, Hong D D, Ye D, *et al.* Tissue distribution and integrated pharmacokinetic properties of major effective constituents of oral Gegen-Qinlian Decoction in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 996143.
- [26] Qiao X, Wang Q, Wang S, *et al.* A 42-markers pharmacokinetic study reveals interactions of berberine and glycyrrhizic acid in the anti-diabetic Chinese medicine formula Gegen-Qinlian Decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 622.
- [27] Mu S, Zheng Z J, Lu J Z, *et al.* Natural nanoparticles in Gegen-Qinlian Decoction promote the colonic absorption of active constituents in mice with dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Pharmaceuticals*, 2026, 19(4): 549.
- [28] 吴淑洋, 杨晓琴, 成威键, 等. 葛根芩连汤成分间自组装纳米粒改善伊立替康所致肠毒性作用研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 3987-3997.
- [29] Li J L, Cao J R, Zhang Z Y, *et al.* Mechanism study on the treatment of ulcerative colitis by Gegen Qinlian nano-preparation through promoting M2 macrophage polarization [J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12: 1580874.
- [30] 杨婧, 杨丽珍, 王亚贤, 等. 不同制备工艺葛根芩连汤抗炎抑菌作用比较 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(1): 224-226.
- [31] 余林中, 伍杰勇, 罗佳波, 等. 葛根芩连汤拆方对肺炎链球菌抑菌作用比较研究 [J]. *中草药*, 2003, 34(11): 1011-1013.
- [32] 佟丽, 许俊杰, 黄添友, 等. 葛根芩连汤解热抗菌作用的研究 [J]. *中药通报*, 1987, 12(6): 51-52.
- [33] 王子禹, 刘洋, 张鑫, 等. 基于抗炎活性的葛根芩连片整体的中药生物药剂学分类系统研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(17): 3662-3671.
- [34] Xu B L, Zhang G J, Ji Y B. Active components alignment of Gegenqinlian Decoction protects ulcerative colitis by attenuating inflammatory and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 253-260.
- [35] Li R Y, Chen Y Y, Shi M J, *et al.* Gegen Qinlian Decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF- κ B signaling and enhancing antioxidant effect [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(10): 1012-1020.
- [36] Zhao Y X, Luan H F, Jiang H, *et al.* Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153519.
- [37] Zhao Y X, Luan H F, Gao H, *et al.* Gegen Qinlian

- Decoction maintains colonic mucosal homeostasis in acute/chronic ulcerative colitis via bidirectionally modulating dysregulated Notch signaling [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153182.
- [38] Wang X, Quan J Y, Xiu C K, *et al.* Gegen Qinlian Decoction (GQD) inhibits ulcerative colitis by modulating ferroptosis-dependent pathway in mice and organoids [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 110.
- [39] Yang X, Zheng D M, Yong J Y, *et al.* Baicalein and berberine inhibit the growth and virulence of *Clostridioides difficile* [J]. *Pathogens*, 2025, 14(7): 662.
- [40] 李敏, 杨晓琴, 成颜芬, 等. 基于缓解化疗相关性腹泻作用的葛根芩连汤合煎和单煎等效性研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 2968-2980.
- [41] 毛莹, 张贵君, 梁玉鑫, 等. 葛根芩连汤药效组分抗腹泻药效学研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(7): 1433-1435.
- [42] 吕映华, 黄小燕, 杨娟, 等. 葛根芩连汤对小鼠肠运动的影响及其配伍分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(4): 399-403.
- [43] Zhang C H, Xu G L, Liu Y H, *et al.* Anti-diabetic activities of Gegen Qinlian Decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 221-229.
- [44] Cao Z B, Zeng Z L, Wang B H, *et al.* Identification of potential bioactive compounds and mechanisms of GegenQinlian Decoction on improving insulin resistance in adipose, liver, and muscle tissue by integrating system pharmacology and bioinformatics analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113289.
- [45] 张昌林, 吴荣焕, 盛泓沁, 等. 基于网络药理学的葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病的效应机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 179-188.
- [46] Xu X Z, Gao Z Z, Yang F Q, *et al.* Antidiabetic effects of Gegen Qinlian Decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient berberine [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(6): 721-736.
- [47] Yin J, Ye J P, Jia W P. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2012, 2(4): 327-334.
- [48] Ru J L, Li P, Wang J N, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminf*, 2014, 6(1): 13.
- [49] Xu J, Lian F M, Zhao L H, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [50] Kang X M, Jin D, Ji H Y, *et al.* The clinical efficacy of Gegen Qinlian Decoction in treating type 2 diabetes is positively correlated with the dose of *Coptidis Rhizoma*: Three randomized, doubleblind, dose-parallel controlled clinical trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 5573-5582.
- [51] Gao Z Z, Zhang W H, He L S, *et al.* Double-blinded, randomized clinical trial of Gegen Qinlian Decoction pinpoints *Faecalibacterium* as key gut bacteria in alleviating hyperglycemia [J]. *Precis Clin Med*, 2024, 7(1): pbac003.
- [52] Tan Y M, Liu S H, Huang M H, *et al.* Efficacy and safety of Gegen Qinlian Decoction in the treatment of type II diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 14: 1316269.
- [53] Liao Y F, Yang L, Tang S W, *et al.* Gegen Qinlian Decoction ameliorates insulin resistance in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of RCTs with mechanistic insights into SIRT1/AMPK pathway activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 358: 120960.
- [54] Zhang X Y, Ji Z X, He Q, *et al.* Gegen Qinlian Decoction inhibits liver ferroptosis in type 2 diabetes mellitus models by targeting Nrf2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119290.
- [55] Xu J Y, Zou Z K, Li X Y, *et al.* Effect of Gegen Qinlian Decoction on the regulation of gut microbiota and metabolites in type II diabetic rats [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1429360.
- [56] Ho F M, Liao Y H, Yang A J, *et al.* Anti-atherosclerotic action of Ger-Gen-Chyn-Lian-Tang and AMPK-dependent lipid lowering effect in hepatocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 175-187.
- [57] Kong W J, Wei J, Abidi P, *et al.* Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344-1351.
- [58] Zhang Y F, Li X Y, Zou D J, *et al.* Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2559-2565.
- [59] Guo Y, Li J X, Mao T Y, *et al.* Targeting Sirt1 in a rat model of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease: Comparison of Gegen Qinlian Decoction and resveratrol [J]. *Exp Ther Med*, 2026, 32(1): 1-2.
- [60] Guo Y, Ding P H, Liu L J, *et al.* Gegen Qinlian Decoction attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in rats via gut microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 7370891.
- [61] Tu J, Zhu S L, Li B T, *et al.* Gegen Qinlian Decoction coordinately regulates PPAR γ and PPAR α to improve glucose and lipid homeostasis in diabetic rats and insulin resistance 3T3-L1 adipocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 811.
- [62] 郑一, 郭鹤, 罗曦, 等. 基于网络药理学联合分子对接探究葛根芩连汤干预动脉粥样硬化的潜在分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 51-59.
- [63] 郑一, 郭鹤, 罗曦, 等. 葛根芩连汤调控巨噬细胞极化

- 趋势干预 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化易损斑块机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 60-69
- [64] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根芩连汤对动脉粥样硬化易损斑块的干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 70-78.
- [65] Zhang Z W, Zhou Y, Lv Q, *et al.* Gegen Qinlian Decoction modulates atherosclerosis and lipid metabolism through cellular interplay and signaling pathways [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(17): 2609-2621.
- [66] Shu X B, Cao Y, Wu Y, *et al.* Gegen-Qinlian Decoction alleviates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by modulating the microbiota-bile acid axis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 347: 119719.
- [67] Li Q M, Cui Y, Xu B C, *et al.* Main active components of Jiawei Gegen Qinlian Decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105694.
- [68] Wang X J, Huang S W, Zhang M L, *et al.* Gegen Qinlian Decoction activates AhR/IL-22 to repair intestinal barrier by modulating gut microbiota-related tryptophan metabolism in ulcerative colitis mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115919.
- [69] Wang Y F, Zhang J Q, Zhang B H, *et al.* Modified Gegen Qinlian Decoction ameliorated ulcerative colitis by attenuating inflammation and oxidative stress and enhancing intestinal barrier function *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116538.
- [70] Ma J, Zhang J Q, Wang Y F, *et al.* Modified Gegen Qinlian Decoction ameliorates DSS-induced chronic colitis in mice by restoring the intestinal mucus barrier and inhibiting the activation of $\gamma\delta$ T17 cells [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154660.
- [71] Li Y, Li Z X, Xie C Y, *et al.* Gegen Qinlian Decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(48): 7633-7651.
- [72] 舒雁, 惠华英, 谭周进. 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2022(15): 661-667.
- [73] 陈阳, 陆杰, 朱思敏, 等. 基于高通量测序技术研究葛根芩连汤及其配伍对急性肠炎大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1406-1417.
- [74] Li W, Ding Z H, Chen Y, *et al.* Integrated pharmacology reveals the molecular mechanism of Gegen Qinlian Decoction against lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854544.
- [75] Xu Y Y, Cai Q Y, Zhao C Y, *et al.* Gegen Qinlian Decoction attenuates colitis-associated colorectal cancer via suppressing TLR4 signaling pathway based on network pharmacology and *in vivo/in vitro* experimental validation [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 18(1): 12.
- [76] Lv J, Jia Y T, Li J, *et al.* Gegen Qinlian Decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 415.
- [77] Wang N, Feng Y G, Cheung F, *et al.* A Chinese medicine formula Gegen Qinlian Decoction suppresses expansion of human renal carcinoma with inhibition of matrix metalloproteinase-2 [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(1): 75-85.
- [78] Lu X Y, Wang A L, Chen D N, *et al.* Gegen Qinlian Tablets attenuate immune-related adverse events in NSCLC patients: A multi-center randomized controlled trial in China [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 156968.
- [79] Shi Y C, Xu H C, Xiao Y K, *et al.* Gegen Qinlian Decoction downregulates the TLR7 signalling pathway to control influenza a virus infection [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109471.
- [80] Zhou T, Li J H, Li W, *et al.* Gegen Qinlian Decoction improves H1N1-induced viral pneumonia by modulating the “gut microbiota-metabolomics-immune/inflammation” axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113607.
- [81] Fan Y L, Yi W, Huang H, *et al.* Efficacy of herbal medicine (Gegen Qinlian Decoction) on ulcerative colitis: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Medicine*, 2019, 98(52): e18512.
- [82] Chen Y J, Li R Q, Yuan Y P, *et al.* Efficacy and safety of Gegen Qinlian Decoction combined with mesalazine for the treatment of UC: A Meta-analysis and systematic review [J]. *Medicine*, 2025, 104(30): e42266.
- [83] 杨艳玲, 向黎莉, 陈鹏飞, 等. 加味葛根芩连汤对重度湿热型溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(3): 92-95.
- [84] 张声生, 汪红兵, 李振华, 等. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 9-12.
- [85] Cui M Y, Zhu F M, Yin Y F, *et al.* Influence of gegenqinlian decoction on pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin calcium in hyperlipidemic rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 47(1): 117-126.
- [86] 熊兴江. 葛根芩连汤方证及其在糖尿病、高血压病、高脂血症、肥胖中的运用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2760-2764.
- [87] 王栾秋, 程晓磊, 李新, 等. 葛根芩连汤治疗肠道湿热型急性放射性直肠炎的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 267-268.
- [88] 余林中, 伍杰勇, 罗佳波, 等. 葛根芩连汤配伍与解热药效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 663-666.

[责任编辑 李亚楠]