

基于“五原则”的痹祺胶囊质量标志物（Q-Marker）研究

许 浚^{1,2,3}, 韩彦琪^{1,2,3}, 宋紫腾^{1,2,3}, 张铁军^{1,2,3*}

1. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193

3. 和光中药科技（天津）有限公司, 天津 300193

摘要: 痹祺胶囊为中药大品种, 具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效, 临床用于风湿、类风湿性关节炎等属气血不足、风湿痹阻之证者, 疗效确切; 但其基础研究相对薄弱, 现行质量标准仅对君药马钱子 *Strychni Semen* 中土的宁和马钱子碱进行含量测定, 难以科学评价和有效控制药品整体质量。在系统总结痹祺胶囊化学物质组研究、药效及作用机制、配伍规律及多成分质控方法等研究的基础上, 基于中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) “五原则”, 对其 Q-Marker 进行系统预测与分析, 确定马钱子碱、土的宁、党参炔苷、白术内酯 III、茯苓酸、丹参素、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、蜕皮甾酮、牛膝皂苷 D、次黄嘌呤、甘草次酸、甘草苷 19 个化学成分为痹祺胶囊的 Q-Marker。为建立科学的痹祺胶囊质量评价体系提供了理论和实验依据, 也为同类中药复方制剂的 Q-Marker 研究提供了思路借鉴。

关键词: 痹祺胶囊; 质量标志物; 质量控制; 化学物质组; 药效物质基础; 马钱子碱; 土的宁; 丹酚酸 B; 三七皂苷 R₁; 藁本内酯

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8155-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.018

Research on quality marker (Q-Marker) of Biqi Capsule based on “five principles”

XU Jun^{1,2,3}, HAN Yanqi^{1,2,3}, SONG Ziteng^{1,2,3}, ZHANG Tiejun^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Huguang Chinese Medicine Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Biqi Capsule (痹祺胶囊), a major Chinese patent medicine with confirmed therapeutic efficacy, exerts the effects of replenishing *qi* and nourishing blood, dispelling wind-dampness, and activating blood circulation to relieve pain. It is clinically indicated for rheumatic and rheumatoid arthritis manifesting as *qi*-blood deficiency complicated by wind-dampness obstruction. However, limited fundamental research has been conducted on this preparation, and its current quality standard merely quantifies strychnine and brucine derived from the sovereign drug Maqianzi (*Strychni Semen*), which is insufficient for the scientific evaluation and effective control of the overall quality of the product. Based on the systematic studies of Biqi Capsule including chemical profiling of the material basis, pharmacodynamics and mechanism, compatibility regularity, and multi-component quality control methods, the quality marker (Q-Marker) of Biqi Capsule were systematically predicted and analyzed following the five principles for Q-Marker determination. Consequently, nineteen components, namely brucine, strychnine, lobetyolin, atractylenolide III, pachymic acid, danshensu, tanshinone II_A, salvianolic acid B, rosmarinic acid, notoginsenoside R₁, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Rb₁, ferulic acid, ligustilide, ecdysterone, achyranthoside D, hypoxanthine, glycyrrhetic acid, and liquiritin, were identified as the Q-Markers of Biqi Capsule. This study provides both theoretical and experimental evidence for constructing a scientific quality evaluation system for Biqi

收稿日期: 2026-06-11

基金项目: 国家科技重大专项 (2025ZD05497000)

作者简介: 许 浚, 研究员, 从事中药质量和大品种二次开发研究。E-mail: xujuntj@163.com

*通信作者: 张铁军, 研究员, 从事中药资源、中药质量和新产品开发研究。E-mail: zhangtj@tjipr.com

Capsule, and offers a methodological reference for Q-Marker investigation of compound preparations of traditional Chinese medicine in general.

Key words: Biqi Capsule; quality marker; quality control; chemical profiling; pharmacodynamic material basis; brucine; strychnine; salvianolic acid B; notoginsenoside R₁; ligustilide

中药质量是中药安全性、有效性的表现形式，是中药临床疗效的保障，也是中药产业发展的生命线。中成药具有多成分、多靶点、多途径的作用特点，其化学物质基础复杂，且受药材来源、炮制工艺、制剂过程等多环节影响。现有质量控制多依赖单一或少数指标成分的含量测定，质控指标与临床疗效的关联性不强，难以全面反映制剂的整体质量属性。为破解上述难题，刘昌孝院士等^[1]于 2016 年率先提出中药质量标志物（quality markers, Q-Marker）新概念，以“质量传递与溯源、成分特异性、成分有效性、复方配伍环境、成分可测性”五要素为核心框架，将质量控制与有效性、安全性直接关联，实现了从“指标成分控制”向“功效关联控制”的理念转变^[2-3]。2025 年，中华中医药学会发布的《中药质量标志物研究技术指南》^[4]，进一步明确了 Q-Marker 发现和确定的原则、研究路径和技术方法，标志着 Q-Marker 研究已进入规范化、标准化的新阶段。

痹祺胶囊处方源于汉代名医华佗的“一粒金丹”，由马钱子、党参、白术、茯苓、丹参、三七、川芎、牛膝、地龙、甘草 10 味药组成。具有益气养血、祛风除湿、活血止痛之功效，用于气血不足，风湿痹阻，肌肉关节酸痛，关节肿大、僵硬变形或肌肉萎缩，气短乏力；风湿、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA），腰肌劳损，软组织损伤属上述证候者^[5]。临床上广泛用于治疗 RA、骨关节炎、强直性脊柱炎等病症^[6-7]。该品种疗效确切，已被《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》等临床诊疗指南推荐^[8]。作为 10 味药组成的中药大复方，痹祺胶囊化学成分复杂，功效多重，君药马钱子更为毒性药材，其质量控制需在保障有效性的同时兼顾安全性。然而，现行标准仅对君药马钱子中土的宁、马钱子碱进行含量测定，缺少对臣、佐、使药（丹参、甘草、三七、川芎、党参等）的功效成分控制，导致质量控制与“益气养血、祛风除湿、活血止痛”临床功效严重脱节，难以科学反映药品内在质量。

本文以 Q-Marker “五原则”为统领，采用“化学物质组辨识-质量传递追踪-药效机制研究-活性

验证-多指标质控方法建立-五原则综合评价”的系统研究策略，对痹祺胶囊 Q-Marker 进行筛选与确证，旨在建立与疗效关联、涵盖多药味、兼顾有效性与安全性的质量控制方法，为该品种质量标准的提升和全过程质量控制提供科学依据。

1 质量传递与溯源

中药具有药效物质基础复杂（成分多样）、形成过程产业链长（成分多变）的特点，药材经炮制、提取、制剂直至体内代谢经历了多环节的传递与变化，最终进入体内的“效应成分”与原料药材中的“原有成分”的构成已大有不同。因此，中药 Q-Marker 研究应对中药的化学物质组进行系统解析，深入研究和分析化学物质组在药物全生命周期的传递与变化规律^[9]。本团队基于“质量传递与溯源”的原则，对痹祺胶囊原料药材、制剂、入血成分及其代谢产物进行了系统表征与辨识，阐明了“药材物质组-制剂物质组-血行成分组”逐级递进的质量传递过程^[10]。

1.1 原料药材化学物质组辨识

采用 UPLC-Q/TOF-MS 方法，从 10 味原料药材中共辨识出 291 个化合物（去除共有成分重复计算）。其中，从马钱子中辨识出 21 个成分，包括 16 个生物碱类成分和 5 个有机酸类成分；从党参中辨识出 9 个成分，包括 1 个聚炔类成分、2 个苯丙素类成分、1 个倍半萜类成分、1 个生物碱类成分和 4 个脂肪酸类成分；从白术中辨识出 12 个成分，包括 9 个倍半萜类成分、1 个内酰胺类成分和 2 个酚酸类成分；从茯苓中辨识出 22 个成分，均为羊毛脂烷型三萜酸类成分；从丹参中辨识出 53 个成分，包括 33 个二萜醌类成分、16 个酚酸类成分和 4 个脂肪酸类成分；从三七中辨识出 42 个成分，包括 41 个三萜皂苷类成分和 1 个氨基酸类成分；从川芎中辨识出 39 个成分，包括 27 个苯酞类成分和 12 个酚酸类成分；从牛膝中辨识出 23 个成分，包括 16 个三萜皂苷类成分、5 个甾酮类成分和 2 个生物碱类成分；从地龙中辨识出 18 个成分，包括 3 个核苷类成分、2 个氨基酸类成分、6 个脂肪酸类成分和 7 个其他类成分；从甘草中辨识出 63 个成分，包括

46 个黄酮类成分和 17 个三萜类成分^[10]。

1.2 制剂中原型成分的辨识与表征

采用 UPLC-Q/TOF-MS 方法，在痹祺胶囊样品中共鉴定得到 280 个化学成分，包括三萜类化合物 91 个、黄酮类化合物 47 个、二萜醌类化合物 33 个、酚酸类化合物 26 个、苯酞类化合物 25 个、生物碱类化合物 19 个、脂肪酸类化合物 13 个、倍半萜化合物 9 个、甾酮类化合物 5 个、氨基酸类化合物 3 个及其他类化合物 9 个^[10-11]。

1.3 入血及代谢成分的辨识与表征

取痹祺胶囊内容物以 0.3%羧甲基纤维素钠制成 0.3 g/mL 混悬液，按 10 mL/kg 剂量 ig 给予雄性 SD 大鼠，于给药后 1、2、4 h 经肝门静脉取血，通过比对痹祺胶囊制剂、给药血浆及空白血浆的色谱图，并分析质谱裂解规律，在大鼠血浆中共鉴定得到 81 个痹祺胶囊相关的外源性化合物，包括 59 个吸收原型成分（15 个三萜类、13 个苯酞类、11 个二萜醌类、7 个酚酸类、5 个黄酮类、3 个倍半萜类、2 个生物碱类、1 个聚炔类、1 个脂肪酸类、1 个其他类）和 22 个代谢物，代谢途径主要为还原、羟基化、甲基化、葡萄糖醛酸结合和硫酸酯结合反应。入血原型成分中包括土的宁、马钱子碱、阿魏酸、藁本内酯、甘草苷、丹酚酸 B、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、丹参酮 II_A、茯苓酸、甘草次酸等关键成分。上述入血原型成分及其代谢产物可能是复方真正发挥药效的潜在活性成分，与痹祺胶囊的药理作用直接相关^[10-11]。

1.4 质量传递与溯源分析

在上述研究的基础上，进一步将药材成分、制剂成分与口服入血成分进行比对分析，以明确质量属性的传递过程，见表 1。本研究从 10 味原料药材中共辨识出 291 个化合物，多数药味成分在制剂中得到保留，痹祺胶囊中鉴定的 280 个成分分别来源于马钱子 17 个、党参 7 个、白术 11 个、茯苓 21 个、丹参 53 个、三七 41 个、川芎 39 个、牛膝 22 个、地龙 17 个、甘草 59 个。由于痹祺胶囊采用了原粉直接装胶囊工艺，各药味成分在制剂中传递良好，为质量溯源奠定了物质基础。大鼠血浆中共鉴定出 81 个外源性化合物，包括 59 个吸收原型成分和 22 个代谢产物，主要来源于川芎（25 个原型成分、8 个代谢物）、茯苓（13 个原型、4 个代谢物）、丹参（13 个）、甘草（11 个原型、4 个代谢物）、马钱子（5 个原型、2 个代谢物）、白术（5 个原型、2 个代谢物）和党参（4 个原型、2 个代谢物）7 味药；其中三七（2 个）、牛膝（2 个）和地龙（1 个）入血成分较少，可能与上述药味在处方中占比相对较少，及三七皂苷、牛膝皂苷等皂苷类成分分子量、极性高、口服生物利用度较低，地龙核苷类成分体内代谢迅速等因素有关。上述研究为实现“药材物质组-制剂物质组-血行成分组”的全过程质量传递与溯源奠定了基础。

2 特有性

物质“特有性”是决定药材品质与功效差异的内在依据，也是中药质量控制方法专属性的基本前

表 1 痹祺胶囊成分及其口服入血成分与各味药材归属分析

Table 1 Analysis on compositions in Biqu Capsule and its oral blood-absorbed components and attribution of various herbs

药材	药材中成分数	制剂中原型成分数	成分类型	入血（代谢）成分数
马钱子	21	17	生物碱类、酚酸类	5（2）
党参	9	7	炔苷类、苯丙素类、生物碱类、脂肪酸类	4（2）
白术	12	11	倍半萜类、生物碱类、脂肪酸类	5（2）
茯苓	22	21	羊毛甾烷型三萜酸类	13（4）
丹参	53	53	二萜醌类、丹酚酸类	13
三七	42	41	三萜皂苷类、氨基酸类	2
川芎	39	39	苯酞类、酚酸类	25（8）
牛膝	23	22	甾酮类、三萜皂苷类、生物碱类	2
地龙	18	17	核苷类、氨基酸类、脂肪酸类	1
甘草	63	59	黄酮类、三萜类	11（4）

药材中成分数为单味药材经 UPLC-Q/TOF-MS 辨识的化合物数；制剂中原型成分数为痹祺胶囊制剂中归属该药味的成分数；“入血（代谢）成分数”括号内数字为代谢产物数，无括号者表示未检出代谢物。
The number of constituents in an herbal medicine refers to the number of compounds identified from the individual herb by UPLC-Q/TOF-MS; the number of prototype constituents in the preparation refers to the number of constituents attributed to the herb in Biqu Capsule; for “blood-absorbed (metabolic) components”, the figure in parentheses indicates the number of metabolites, while figures without parentheses indicate that no metabolites were detected.

提。基于特有性的 Q-Marker 研究应在中药化学物质组辨识结果的基础上,以植物亲缘关系学、植物化学分类学等理论为指导,通过分析处方中各药味的植物学分类地位与次生代谢生源途径,并结合入药部位、炮制加工等方面的差异性证据,明确各药味成分的特有性及其生源学依据^[12]。本团队按此研究路径完成了痹祺胶囊组方各药味的 Q-Marker 研究。

2.1 马钱子

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,以含吲哚类生物碱为特征,其中土的宁与马钱子碱为其最具代表性的番木鳖碱型吲哚生物碱,二者由甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 途径与莽草酸-氨基酸途径复合生成:前者合成焦磷酸香叶酯 (geranyl diphosphate, GerPP),后者供给色氨酸并引入 N 原子。色氨酸与 GerPP 衍生的裂环马钱子苷缩合生成缝籽木碱,经酯水解、脱羧、氧化、还原等系列反应形成 Wieland-Gumlich aldehyde,再经丙二酰化生成 *N*-malonyl-Wieland-Gumlich aldehyde,后者自发环化生成土的宁,最终经羟化与甲基化修饰转化为马钱子碱^[13]。此类生物碱仅分布于马钱科少数植物,且催化其生物合成的关键酶系 (SnnAT、Snn10H、SnnOMT 等) 在属内不共有,专属性极强。痹祺胶囊制剂中共检出归属马钱子的化学成分 17 个,以生物碱类为主,其中土的宁与马钱子碱兼具药效与毒性双重属性,在制剂中含量明确、检测方法成熟,各成分在药材与制剂间传递良好,可作为马钱子最具专属性的 Q-Marker 候选成分。

2.2 党参

党参采用桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根,主要含有炔苷类、多糖类、生物碱类等成分。党参炔苷是党参的特征性聚乙炔糖苷,被《中国药典》2025 年版认定为党参的标志性成分,其苷元含烯二炔共轭结构。该类成分由亚油酸经还阳参油酸、脱氢还阳参油酸逐步脱氢引入三键,再经 β -氧化链缩短形成 C-14 聚乙炔苷元,最终糖基化而成^[14]。党参炔苷等成分在桔梗科党参属植物中分布特异,专属性较强。痹祺胶囊中检出党参来源成分 7 个,以党参炔苷为主,各成分在药材与制剂间传递良好,可作为党参的特有性成分。

2.3 白术

白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala*

Koidz. 的干燥根茎,主要含有内酯类与挥发油类成分,其中白术内酯类成分为其特征性桉烷型倍半萜内酯。该类成分的异戊二烯单元主要由 MVA 合成,经异戊烯基焦磷酸与二甲基烯丙基焦磷酸缩合生成法尼基焦磷酸 (farnesyl pyrophosphate, FPP) 后,由倍半萜合酶催化环化形成桉烷骨架。苍术酮为白术含量最高的桉烷型倍半萜主成分,亦是白术内酯类的氧化转化前体,其仅分布于菊科苍术属。苍术酮经氧化与内酯环化重排可生成白术内酯 I、III,亦可偶联形成双白术内酯;白术内酯 III 经 C-8 位还原脱羟基则转化为白术内酯 II^[15]。痹祺胶囊中检出白术来源成分 11 个,以白术内酯 I~III 和苍术酮为主要成分,各成分在药材与制剂间传递良好,白术内酯类可作为白术的特有性成分。

2.4 茯苓

茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核,主含羊毛脂烷型三萜酸类成分。茯苓酸为茯苓的特征性三萜酸,其生源经 MVA 途径生成角鲨烯,经羊毛脂醇合酶环化形成羊毛脂烷骨架后,由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶 CYP5035D1C31 等催化 C-16 羟基化与 C-20 甲基羧基化,并经 3-*O*-乙酰化而成^[16]。该类三萜酸为真菌特有代谢产物,与植物源三萜在骨架与生源上差异显著,专属性极强。痹祺胶囊制剂中共检出归属茯苓的化学成分 21 个,以茯苓酸、去氢茯苓酸等为主,各成分在药材与制剂间传递良好,可作为茯苓的特有性成分。

2.5 丹参

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,主含丹酚酸类与丹参酮类成分。丹酚酸类属多聚酚酸,以丹参素为基本结构单元,经苯丙氨酸 (苯丙氨酸解氨酶→肉桂酸-4-羟化酶→肉桂酸-4-羟化酶) 与酪氨酸 (酪氨酸氨基转移酶→4-羟基苯丙酮酸还原酶) 支路生成 4-香豆酰辅酶 A、4-羟基苯乳酸,由迷迭香酸合酶、CYP98A14 缩合为迷迭香酸,漆酶氧化重排生成丹酚酸 B。丹参酮类属松香烷型去甲二萜,由 MVA/2-*C*-甲基-*D*-赤藓糖醇-4-磷酸生成异戊烯基焦磷酸、二甲基烯丙基焦磷酸缩合为香叶基香叶基焦磷酸,经次丹参酮二烯、铁锈醇衍生隐丹参酮、丹参酮 II_A^[17]。就分布而言,鼠尾草属地上部分富含黄酮与三萜,根部则富集酚酸类与二萜类;丹酚酸 B 与紫草酸主要富集于荔枝草亚属丹参组,丹参酮类集中分布于宽球苏组

与荔枝草亚属丹参组根部。国内与欧洲鼠尾草属的二萜类以松香烷型为主, 美洲则以克罗烷型为主。痹祺胶囊中共检出归属丹参的化学成分 53 个, 以丹酚酸类与丹参酮类为主, 各成分在药材与制剂间传递良好, 可作为丹参的特有性成分。

2.6 三七

三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎, 主含达玛烷型四环三萜皂苷, 其中人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 与三七皂苷 R_1 为主要成分。该类成分经 MVA 生成角鲨烯, 再经 2,3-氧化鲨烯环化形成达玛烷骨架, 并由系列糖基转移酶(UDP-glycosyltransferase, UGT) 修饰而成^[18]。人参皂苷类成分主要分布于五加科人参属植物, 其中三七皂苷 R_1 为三七特有成分; 三七不含齐墩果烷型五环三萜皂苷, 与人参、西洋参相区别。痹祺胶囊制剂中共检出归属三七的化学成分 42 个, 以人参皂苷 R_{g1} 、三七皂苷 R_1 等为主, 各成分在药材与制剂间传递良好, 可作为三七的特有性成分。

2.7 川芎

川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎, 主要含有苯酞类和有机酸类成分。藁本内酯为川芎的特征性苯酞类成分, 苯酞类芳香环来自苯丙烷途径(苯丙氨酸/阿魏酸支路), 经 2-氧代戊二酸依赖性双加氧酶、CYP450 等酶催化氧化、环化形成丁基苯酞(苯酞内酯环), 再经脱氢/异构化衍生为藁本内酯、洋川芎内酯等^[19]。藁本内酯、洋川芎内酯等苯酞类成分在伞形科藁本属植物中分布特异, 与阿魏酸共同构成川芎的专属性化学特征。痹祺胶囊制剂中共检出归属川芎的化学成分 39 个, 以阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯类为主, 各成分在药材与制剂间传递良好, 可作为川芎的特有性成分。

2.8 牛膝

牛膝为苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根, 主要含有三萜皂苷类和甾酮类成分。牛膝皂苷为以齐墩果酸为苷元的五环三萜皂苷, 其生源经 MVA 生成 FPP, 由角鲨烯合酶缩合为角鲨烯, 再经鲨烯环氧酶氧化为 2,3-氧化角鲨烯, 经 β -香树脂醇合酶(β -amyrin synthase, β -AS) 环化形成齐墩果烷骨架, 继由 CYP716A3 等氧化为齐墩果酸, 最终经 UGT 糖基化而成^[20]。蜕皮甾酮由胆固醇经 7,8-位脱氢生成 7-脱氢胆固醇, 再经多步氧化与多

位羟基化生成蜕皮酮, 最终经 C-20 羟基化而成。痹祺胶囊制剂中共检出归属牛膝的化学成分 22 个, 以蜕皮甾酮、牛膝皂苷 D 等为主, 各成分在药材与制剂间传递良好, 可作为牛膝的特有性成分。

2.9 甘草

甘草采用豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎, 主要含有三萜皂苷类和黄酮类成分。甘草酸为特征性三萜皂苷, 由 1 分子甘草次酸与 2 分子葡萄糖醛酸组成, 其经由 MVA 途径生成 2,3-氧化鲨烯, 由 β -AS 环化形成齐墩果烷骨架, 再经 CYP88D6、CYP72A154 氧化修饰生成甘草次酸, 最终糖基化而成^[21]。甘草苷为特征性二氢黄酮苷, 由苯丙烷途径与乙酸-丙二酸途径缩合生成查耳酮后异构化、糖基化而来。三萜皂苷和黄酮类成分在甘草属植物中含量丰富、结构特异, 具有较高的专属性。痹祺胶囊中检出甘草来源成分 59 个, 以甘草苷、异甘草苷等黄酮类和甘草酸、甘草次酸等三萜类为主, 各成分在药材与制剂间传递良好, 可作为甘草的特有性成分。

3 有效性

质量控制的根本目的在于实现对中药有效性的控制, 因此“有效性”是 Q-Marker 确定的关键要素, 也是 Q-Marker 区别于一般化学指标的核心属性。基于“有效性”的 Q-Marker 研究在方法论上可归为 2 类: 一是基于还原论的“要素-要素”化学生物学筛选, 通过成分-靶点对应性研究, 建立成分与靶点间的直接对应关系; 二是基于系统论的“系统-系统”筛选模式, 借助系统生物学与网络药理学, 从整体层面揭示复方多靶点、多通路的协同作用机制, 更契合中医药的整体观与疾病复杂背景。本团队根据痹祺胶囊功能主治, 综合运用整体动物模型、系统生物学、网络药理学、体外细胞模型及受体结合实验等多层次方法, 按照“系统-系统”与“要素-要素”相结合的研究模式, 系统阐释了痹祺胶囊的药效物质基础, 为 Q-Marker 的有效性验证提供了直接依据。

3.1 基于整体动物模型药效学的有效性研究

采用胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠模型观察痹祺胶囊对 RA 的改善作用。结果表明痹祺胶囊可不同程度改善模型大鼠踝关节病变, 足肿胀度和关节炎评分显著降低, 血清中类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子-

α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 γ -干扰素水平显著降低, IL-10 水平升高, 脾脏、胸腺指数降低, 踝关节骨、软骨组织损伤减轻, 炎性细胞浸润、滑膜结缔组织增生减少。表明痹祺胶囊对 CIA 模型大鼠治疗作用明确, 通过抗炎、免疫调节等发挥治疗作用^[22]。

3.2 基于系统生物学的有效性研究

采用串联质谱标签定量蛋白质组学技术筛选 CIA 大鼠膝关节组织差异表达蛋白^[23]。模型组与空白组比较共有 1 583 条差异蛋白 (上调 784 条、下调 799 条); 痹祺胶囊 0.4 g/kg 组与模型组比较共有 234 个差异蛋白 (上调 124 个、下调 110 个), 其中经痹祺胶囊干预后有回调趋势的差异蛋白 121 个, 38 个与 RA 疾病相关。生物信息学分析表明, 痹祺胶囊通过调节 β 2 整合素、钙调蛋白 2、钙调磷酸酶 B 亚基、前列腺素合成酶等关键蛋白的表达, 干预 RA 信号通路、破骨细胞分化信号通路、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路、TNF 信号通路、Ca²⁺ 信号通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路及 T 细胞、B 细胞信号通路等的转导, 进而从调节免疫、抗炎止痛、抑制破骨细胞分化、抑制滑膜血管翳形成、抑制关节破坏、活血化瘀等方面发挥治疗作用。

采用 UPLC-Q/TOF-MS 建立 CIA 大鼠血清代谢指纹图谱, 共表征 18 个 RA 相关血液差异代谢标志物, 痹祺胶囊对其中 14 个产生显著逆转作用, 主要包括前列腺素 F_{2 α} 、12-酮-白三烯 B₄、马尿酸、2-甲基马尿酸、L-苯丙氨酸、酮戊二酸、苹果酸、L-精氨酸等。MetPA 拓扑分析筛选出 11 条潜在靶标代谢通路, 包括苯丙氨酸代谢、醚脂代谢、三羧酸循环、精氨酸生物合成、精氨酸和脯氨酸代谢、嘌呤代谢、甘油磷脂代谢等。痹祺胶囊通过调节花生四烯酸代谢 (降低前列腺素 F_{2 α} 、12-酮-白三烯 B₄) 发挥抗炎作用, 通过调节氨基酸代谢和三羧酸循环改善机体供能并调节免疫反应, 从抗炎、免疫调节、改善供能等方面协同发挥治疗 RA 的作用^[24]。

3.3 基于网络药理学的有效性研究

在化学物质组及药效作用机制研究的基础上, 采用网络药理学方法, 建立痹祺胶囊“化合物-靶点-信号通路-药理作用-功效”网络^[22], 预测 Q-

Marker。共预测出 39 个化合物的作用蛋白靶点 124 个、干预通路 72 条, 涉及免疫系统、炎症反应、血液系统、血管生成、软骨保护、疼痛反应等过程。其中党参炔苷、茯苓素、白术内酯 III 等成分可作用于 IL-10、IL-4、IL-2、酪氨酸受体激酶 Lck、热休克蛋白 A5、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、MAPK9、MAPK14、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化因子 88、雄激素受体、骨形成蛋白 2 等靶点, 通过 TLR、T 细胞受体、Wnt、MAPK 等信号通路发挥免疫调节及成骨/破骨细胞平衡等作用; 迷迭香酸、丹参酮 II_A、三七皂苷 R₁、异甘草素等作用于 Notch 同源蛋白 1、纤连蛋白、凝血酶、连接黏附分子 A、VEGFA、细胞间黏附分子 1 等靶点, 参与 Janus 激酶-信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、Ca²⁺、VEGF、Ras、叉头框蛋白 O (forkhead box O, FoxO)、缺氧诱导因子-1 等信号通路, 抑制白细胞与内皮细胞黏附、降解纤维蛋白、抑制血小板聚集, 进而抑制血栓形成和血管翳形成; 土的宁、马钱子碱、甘草苷、甘草次酸、迷迭香酸、阿魏酸、洋川芎内酯 A、丹参酮 II_A、人参皂苷 Rg₁ 等作用于前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、谷胱甘肽 S 转移酶 P1、TNF、血管细胞黏附分子 1、阿片受体 δ 1 (opioid receptor δ 1, OPRD1)、OPRM1 等靶点, 通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、花生四烯酸代谢、C 型凝集素受体、5-羟色胺突触、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 等信号通路, 抑制白细胞-内皮细胞黏附、炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 等) 释放及前列腺素生成, 并拮抗前列腺素受体、外周痛觉神经元的刺激或抑制中枢神经兴奋与 5-羟色胺释放, 发挥外周和中枢镇痛作用。

3.4 基于体外细胞药效模型的有效性研究

采用脂多糖诱导小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞炎症模型、TNF- α 诱导人风湿性关节炎滑膜成纤维细胞 (human fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients, RA-HFLS) 模型、NF- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 共培养诱导 RAW264.7 细胞分化为破骨细

胞模型,考察痹祺胶囊及 19 个代表性单体成分(马钱子碱、土的宁、党参炔苷、白术内酯 III、茯苓酸、丹参素、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、蜕皮甾酮、牛膝皂苷 D、次黄嘌呤、甘草次酸、甘草苷)的药效作用^[25]。结果表明痹祺胶囊能显著降低脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞内一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 含量,且呈剂量相关性;19 个单体化合物对炎症模型均有不同程度抑制作用,提示其抗炎作用与抑制一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 释放有关。痹祺胶囊能明显抑制 TNF- α 诱导的 RA-HFLS 细胞增殖并促进其凋亡;马钱子碱、土的宁、丹参素、丹参酮 II_A、阿魏酸、藁本内酯、蜕皮甾酮、次黄嘌呤、甘草次酸 9 个化合物对 RA-HFLS 细胞增殖均有显著抑制作用,可能为痹祺胶囊抑制滑膜增生的主要药效物质基础。痹祺胶囊能显著减少 RANKL 和 M-CSF 诱导的破骨细胞数量,降低破骨细胞标志基因组织蛋白酶 K 和抗酒石酸酸性磷酸酶的相对表达;马钱子碱、土的宁、党参炔苷、茯苓酸、丹参素、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、藁本内酯、甘草次酸、甘草苷 13 个化合物对破骨细胞形成均有显著抑制作用,可能为痹祺胶囊抑制破骨细胞分化的主要药效物质基础。

3.5 基于受体结合实验的有效性研究

选取与抑制滑膜炎症相关的靶点[环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、NF- κ B、趋化因子受体 4(C-C chemokine receptor type 4, CCR4)],与抑制血管翳生成相关的靶点(VEGFR2),与抑制基质降解相关的受体[基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase 3, MMP3)],及与活血相关的靶点[凝血酶、磷酸二酯酶(cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase, PDE3A)、肾上腺素受体 α 1A(α 1A adrenergic receptor, ADRA1A)]为研究载体,评价痹祺胶囊及 19 个单体成分对受体的拮抗/激动作用及对酶的抑制活性^[26]。结果表明,痹祺胶囊通过抑制 COX-2、NOS、NF- κ B、CCR4 活性,减少致炎因子合成分泌,发挥抗炎止痛、保护滑膜组织和软骨关节的作用,其中 COX-2 抑制剂可能为土的宁、党参炔苷、茯苓酸、丹参素、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、牛膝皂苷 D; NOS 抑制剂可能为马钱子碱、土的宁、党参炔

苷、白术内酯 III、茯苓酸、丹参素、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、藁本内酯、蜕皮甾酮、甘草苷; NF- κ B 抑制剂可能为丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 B; CCR4 抑制剂可能为藁本内酯、牛膝皂苷 D、甘草次酸。通过抑制凝血酶、PDE3A、ADRA1A 活性发挥活血散瘀作用,凝血酶抑制剂可能为丹参素、丹参酮 II_A、阿魏酸, PDE3A 抑制剂可能为迷迭香酸、丹酚酸 B、藁本内酯、甘草苷, ADRA1A 抑制剂可能为马钱子碱、土的宁、藁本内酯、牛膝皂苷 D、甘草次酸。通过抑制 VEGFR 活性降低血管通透性、抑制血管翳生成,主要药效物质为茯苓酸、牛膝皂苷 D、丹酚酸 B、藁本内酯、甘草次酸;通过抑制 MMP3 活性调节软骨损伤和骨破坏,主要药效物质为党参炔苷、丹参素、丹酚酸 B、迷迭香酸、藁本内酯。

综上,从整体动物、系统生物学、网络预测、细胞模型到受体分子水平,层层递进验证了痹祺胶囊的药效物质基础,推测马钱子碱、土的宁、党参炔苷、白术内酯 III、茯苓酸、丹参素、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、蜕皮甾酮、牛膝皂苷 D、次黄嘌呤、甘草次酸、甘草苷为基于有效性的 Q-Marker。

4 配伍环境

中药临床运用主要采用复方配伍形式,故 Q-Marker 的确定须针对具体疾病的病因病机与治法治则,从处方配伍环境出发,以临床最终效应成分及其功效表达为依据确定标志物。配伍环境是质量研究回归中医药理论的前提,基于配伍环境的 Q-Marker 研究多以拆方形式展开:依据组方配伍原理,以功效药对、减除药味、谱-效分析及成分配伍为手段,从整体动物、离体细胞、分子与网络分析等多层次系统考察。本团队针对 RA 的病因病机与痹祺胶囊组方特点,将全方拆分为益气养血组(党参、茯苓、白术)、活血通络组(川芎、丹参、三七、地龙、牛膝)与抗炎镇痛组(马钱子、甘草)3 个功能药组,综合运用整体动物功能模型与网络药理学方法考察各药组的功效贡献与协同关系,从而为痹祺胶囊 Q-Marker 的配伍环境验证提供了实验依据。

4.1 基于整体动物功能模型的配伍规律研究

分别采用环磷酰胺诱导的大鼠气血两虚模型、高分子右旋糖苷诱导的微循环障碍模型、巴豆油致小鼠耳肿模型、醋酸致小鼠扭体实验和小鼠热

板致痛实验,考察痹祺胶囊全方及各拆方组的药效作用^[27]。结果表明在益气养血方面,全方组与益气养血组均可显著增加气血两虚模型大鼠外周血白细胞、红细胞数量及血红蛋白水平,升高血清促红细胞生成素含量,降低脾脏指数,提高 $CD4^+/CD8^+$ 的值,2 组作用相近且均优于其他拆方组,提示改善气血两虚的功能主要归因于党参、白术、茯苓。在活血通络方面,全方组与活血通络组均可显著提高微循环障碍模型大鼠肠系膜毛细血管血流速度,降低全血黏度及红细胞聚集指数,延长血浆凝血酶时间,作用效果与阳性药复方丹参片相当,提示活血功能主要由川芎、丹参、三七、地龙、牛膝贡献。在抗炎镇痛方面,各拆方组均不同程度减轻巴豆油诱导的小鼠耳肿胀,以马钱子、甘草配伍的抗炎镇痛组作用最强;热板实验中抗炎镇痛组于给药 90 min 时显著延长小鼠舔足反应时间;醋酸扭体实验中各组均有抑制作用,以抗炎镇痛组为主要贡献者,提示痹祺胶囊中主要发挥抗炎功能的中药为马钱子和甘草。

4.2 基于网络药理学的配伍规律研究

对益气养血、活血通络、抗炎镇痛 3 个功能药组分别开展网络药理学分析^[28]。益气养血组(11 个成分、67 个靶点、40 条通路):党参炔苷、党参苷 I、党参苷 II、白术内酯 I、白术内酯 II、苍术酮、土莫酸、茯苓酸等作用于白蛋白、TNF、IL-6、VEGFA、造血前列腺素合成酶 D、MAPK1、雄激素受体、 β_2 肾上腺素能受体等关键核心靶点,通过 T 细胞受体信号通路、FoxO 信号通路、造血细胞谱系、催乳素信号通路、TGF- β 信号通路等调控骨髓造血细胞增殖凋亡、维持造血微环境,并通过破骨细胞分化、MAPK、PI3K/Akt 等信号通路调控骨形成与代谢、抑制血管翳形成,发挥益气养血作用。

活血通络组(20 个成分、117 个靶点、77 条通路):丹酚酸 B、迷迭香酸、丹参素、丹参酮 II_A、人参皂苷 Rg₁、阿魏酸、25S-牛膝甾酮、蜕皮甾酮等作用于 Akt1、MMP9、STAT3、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src 等靶点,通过流体剪切应力与动脉粥样硬化、血小板活化、cGMP-PKG 信号通路等调控血流动力学和凝血系统,通过 PI3K/Akt、VEGF、血管平滑肌收缩等信号通路调控血管内皮功能,通过 IL-17、TLR、NF- κ B、趋化因子信号通路等调控淋巴细胞分化、抑制炎症因子释放,发挥活血通络、抗免疫炎症、软骨保护等作用。

抗炎镇痛组(8 个成分、180 个靶点、77 条通路):土的宁、马钱子碱、甘草苷、甘草次酸等作用于 TNF、Akt1、IL-6、VEGFA、PTGS2、OPRD1 等靶点,通过 TLR、鞘脂、5-羟色胺能突触、长时程增强/抑制等信号通路抑制中枢敏化,通过 C 型凝集素受体、FoxO、NF- κ B、花生四烯酸代谢等信号通路抑制炎症因子释放及外周疼痛感受器敏化,通过 IL-17、辅助性 T 细胞 17 分化、破骨细胞分化、抗原加工递呈等信号通路抑制滑膜炎细胞募集、血管翳形成和软骨破坏,发挥免疫抗炎、中枢与外周镇痛、骨保护等作用。

综上,本文从整体动物功能和网络药理学评价角度揭示了痹祺胶囊“益气养血、活血通络、抗炎镇痛”的配伍规律,推测土的宁、马钱子碱、甘草苷、甘草次酸、丹酚酸 B、迷迭香酸、丹参素、丹参酮 II_A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、党参炔苷、党参苷 I、党参苷 II、白术内酯 I、白术内酯 II、茯苓酸等为痹祺胶囊处方配伍的主要有效成分。

5 可测性

“可测性”要求候选成分具备成熟的定性鉴别和定量测定方法,能够在药材、中间体和成品中实现有效监测。它将化学成分的“标示意义”转化为质量控制中的“可操作性”,使标志性成分从理论辨识真正落实为可执行的质控手段,是 Q-Marker 从理论预测走向标准应用的关键桥梁。

本团队研究建立了痹祺胶囊 HPLC 指纹图谱及多成分定量测定方法^[29]。指纹图谱方面,基于 19 批痹祺胶囊样品构建了 HPLC 指纹图谱,共标定 36 个共有峰,各批样品与对照指纹图谱的相似度为 0.973~0.996,表明不同批次间化学成分组成稳定、批间一致性良好。经对照品比对确认其中 13 个成分,分别为丹参素、土的宁、马钱子碱、甘草苷、阿魏酸、迷迭香酸、人参皂苷 Rg₁、丹酚酸 B、人参皂苷 Rb₁、甘草酸铵、藁本内酯、丹参酮 II_A、茯苓酸。上述 13 个特征成分涵盖君、臣、佐、使各药味的代表性成分,并且在制剂中均具有良好的可检出性与可定量性。

多成分定量测定方面,在原标准君药马钱子测定土的宁、马钱子碱含量基础上,建立了臣药丹参中丹酚酸 B、佐药川芎中阿魏酸、使药甘草中甘草苷的含量测定方法,对 19 批痹祺胶囊中的 3 种成分进行了含量测定。各测定方法经系统适用性、线

性、精密度、重复性、稳定性及加样回收率等方法学验证，均满足定量分析要求，结果可靠；所测成分在 19 批样品中含量相对稳定，进一步验证了候选 Q-Marker 的可测性及产品质量的均一性^[29]。

综上，基于 HPLC 指纹图谱与多指标含量测定的质量控制体系建立了 13 个 Q-Marker 成分的检测方法，可在药材、中间体与成品全过程实现监测与溯源，为痹祺胶囊质量标准的提升及基于 Q-Marker 的全过程质量控制奠定了方法学基础。

6 结语

本文以痹祺胶囊为对象，依据中药 Q-Marker “五原则”，系统筛选并确证了马钱子碱、土的宁、党参炔苷、白术内酯 III、茯苓酸、丹参素、丹参酮

II_A、丹酚酸 B、迷迭香酸、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、阿魏酸、藁本内酯、蜕皮甾酮、牛膝皂苷 D、次黄嘌呤、甘草次酸、甘草苷 19 个化学成分为其 Q-Marker。所确定的 Q-Marker 涵盖方中全部药材，兼顾君药首选与臣、佐、使药的代表性，并从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境及成分可测性 5 个维度进行了系统验证（表 2）。尤为重要的是，针对君药马钱子为毒性药材的特点，本研究将马钱子碱与土的宁纳入 Q-Marker 体系，建立了“效毒兼顾”的质量控制策略，既保障了通络、止痛的核心药效物质基础，又实现了毒性成分的安全监控，为含毒性药味的中药复方制剂 Q-Marker 研究提供了方法学参考。

表 2 痹祺胶囊 19 个 Q-Marker “五原则”证据矩阵
Table 2 Evidence matrix of “five principles” for 19 Q-Markers of Biqi Capsule

成分	来源药材	传递与溯源	特有性	有效性	配伍环境	可测性
马钱子碱	马钱子	+++	+++	+++	+++	+++
土的宁		+++	+++	+++	+++	+++
党参炔苷	党参	+++	+++	++	++	+
白术内酯III	白术	+++	+++	+++	++	+
茯苓酸	茯苓	+++	+++	++	++	++
丹参素	丹参	++	+++	+++	+++	++
丹参酮II _A		+++	++	+++	+++	++
丹酚酸 B		+++	+++	+++	+++	+++
迷迭香酸		++	++	++	++	++
三七皂苷 R ₁	三七	++	+++	+++	+++	+
人参皂苷 Rg ₁		+++	++	+++	+++	++
人参皂苷 Rb ₁		+++	++	+++	+++	++
阿魏酸	川芎	+++	++	+++	+++	+++
藁本内酯		+++	+++	+++	++	++
蜕皮甾酮	牛膝	++	+++	++	++	+
牛膝皂苷 D		++	+++	++	++	+
次黄嘌呤	地龙	++	+	++	++	+
甘草次酸	甘草	+++	+++	+++	+++	++
甘草苷		+++	+++	++	+++	+++

证据强度以“+++”表示强、“++”表示中等、“+”表示弱。
The strength of evidence is denoted as “+++” for strong, “++” for moderate, and “+” for weak.

对于化学物质组辨识、入血成分表征及有效性验证中涉及但未纳入最终 Q-Marker 的候选成分，其原因主要有 2 点：一是特有性不足，如咖啡酸、奎宁酸、番木鳖苷酸等虽具有一定药理活性，但为多味药材共有的成分，专属性较弱。二是在同类成分中优先选择代表性与证据链更完整者，如丹参酮类选择含量较高、证据充分的丹参酮 II_A（丹参酮 I、隐丹参酮、丹参新酮未选）；川芎苯胺类选择含量较高的藁本内酯（洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I 未选）；茯苓

三萜酸类选择特征性强且对照品易得的茯苓酸（土莫酸、去氢土莫酸、茯苓酸 B 未选）；牛膝甾酮与蜕皮甾酮结构相近、活性相似，选择含量较高且为《中国药典》2025 年版指标成分的 β-蜕皮甾酮为代表；白术内酯类经综合评估各维度证据强度后选择白术内酯 III（白术内酯 I、II 未选）。上述未纳入成分仍可作为痹祺胶囊化学表征的补充信息，待证据链进一步完善后可适时增补入 Q-Marker 质控体系。
本文不仅为痹祺胶囊质量标准提升和全过程质

量控制体系的建立提供了科学依据,也为其他中药大品种 Q-Marker 系统研究提供了可推广的研究范式。诚然, Q-Marker 的研究是一项系统工程,中药材源头质量与制剂工艺优化对 Q-Marker 含量及组成的影响不容忽视。未来尚需进一步拓展至全产业链质量控制,结合真实世界数据验证基于 Q-Marker 的质量控制策略在临床实际应用中的效果,推动建立从药材源头到临床应用的全程质量追溯体系,确保 Q-Marker 在整个生命周期中的稳定性与一致性,从而实现中药质量“测得到、说得清、控得住”的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张铁军,白钢,陈常青,等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-Marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [3] 张铁军,白钢,刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [4] 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.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1850-1852.
- [6] Chen X M, Wu J Q, Huang Q C, et al. Systematic review and Meta-analysis of the efficacy and safety of Biqi Capsule in rheumatoid arthritis patients [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5221-5230.
- [7] 贾建云,黄传兵,杨秀丽,等. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎临床研究的 Meta 分析 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1153-1156.
- [8] 中华中医药学会《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》项目组. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 (2025 年) [J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.
- [9] 赵鸿鹏,许浚,张洪兵,等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物 (Q-Marker) 的发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [10] 张铁军,王磊. 痹祺胶囊二次开发研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2025.
- [11] 刘建庭,仇瑜,卜睿臻,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的痹祺胶囊化学物质组及入血成分的研究 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5496-5513.
- [12] 刘耀晨,许浚,张洪兵,等. 基于化学成分特有性的质量标志物发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2548-2556.
- [13] Hong B K, Grzech D, Caputi L, et al. Biosynthesis of strychnine [J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 617-622.
- [14] Santos P, Busta L, Yim W C, et al. Structural diversity, biosynthesis, and function of plant falcarin-type polyacetylenic lipids [J]. *J Exp Bot*, 2022, 73(9): 2889-2904.
- [15] Yang R W, Fan H Y, He B H, et al. Current progress of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: A review of its biogeography, PAO-ZHI processing, biological activities, biosynthesis pathways, and technology applications [J]. *Med Plant Biol*, 2023, 2(1): 173-190.
- [16] Liu H P, Jing N L, Li F F, et al. An omics-based characterization of *Wolfiporia cocos* reveals three CYP450 members involved in the biosynthetic pathway of pachymic acid [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 666.
- [17] Shao S, Lv B B, Wang M, et al. Biosynthesis and regulatory mechanism of tanshinones and phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Plant J*, 2025, 123(2): e70358.
- [18] 李泽东,赵荣华,张兆传,等. 三七皂苷合成及调控机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 207-213.
- [19] Nie B, Chen X Q, Hou Z W, et al. Haplotype-phased genome unveils the butylphthalide biosynthesis and homoploid hybrid origin of *Ligusticum chuanxiong* [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(6): ead6547.
- [20] 田荣,谷巍,韦陈彬,等. 植物三萜类成分生物合成中氧鲨烯环化酶与细胞色素 P450 的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 303-310.
- [21] 周定定,李辉虎,汤兴涌,等. 甘草酸和甘草苷生物合成与调控的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2023, 39(5): 44-53.
- [22] 李新,卜睿臻,王玉丽,等. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的药效研究及网络机制预测 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7618-7629.
- [23] 姚鹏飞,韩彦琪,张祥麟,等. 基于串联质谱标签定量蛋白质组学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7638-7647.
- [24] 韩彦琪,姚鹏飞,卜睿臻,等. 基于代谢组学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7662-7672.
- [25] 宋紫腾,卜睿臻,韩彦琪,等. 基于体外细胞模型的痹祺胶囊药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7673-7686.
- [26] 韩彦琪,宋紫腾,姚鹏飞,等. 痹祺胶囊对类风湿性关节炎关键靶点的调节作用 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7648-7661.
- [27] 王春芳,李新,张祥麟,等. 基于功能模型的痹祺胶囊配伍规律研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7597-7606.
- [28] 李新,韩彦琪,张祥麟,等. 基于网络药理学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的配伍规律研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7607-7617.
- [29] 刘冰,赵晨,王静,等. 基于 HPLC 指纹图谱及多成分定量测定的痹祺胶囊质量评价 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7702-7708.

[责任编辑 赵慧亮]