

二十五味珍珠丸化学成分、药理作用与临床应用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析

陈嘉岐, 陈 沅, 贾 磊, 周梦圆, 吴 磊, 陈诗懿, 漆蕊菱, 谭 睿*

西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

摘 要: 二十五味珍珠丸是一种专治脑血管和神经系统疾病的传统复方。研究表明, 该方对缺血性脑卒中及其后遗症及冠心病具有一定疗效, 且可通过减轻脑缺血损伤、调节脂质代谢和改善微血管功能等方式发挥神经血管保护作用。综述了二十五味珍珠丸在化学成分、药理作用和临床应用方面的研究现状。此外, 基于质量标志物(quality marker, Q-Marker)五原则理论, 对该复方的潜在 Q-Marker 进行预测和分析。结果表明鞣花酸、诃子酸、胡椒碱、藏花酸、没食子酸、羟基红花黄色素 A、西红花苷 I、西红花苷 II 等 16 种成分可列为 A 级候选 Q-Marker。进一步结合网络药理学交叉验证, 木香烃内酯、胡椒碱、丁香酚、去氢木香烃内酯及鞣花酸在网络拓扑中表现突出, 建议优先作为核心 Q-Marker, 可为建立和优化二十五味珍珠丸现代质量评价体系提供理论参考和科学依据。

关键词: 二十五味珍珠丸; 网络药理学; 质量标志物; 木香烃内酯; 胡椒碱; 鞣花酸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)20-8165-20

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.019

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects, and clinical applications of Twenty-Five Flavors Pearl Pill and prediction analysis of its quality marker (Q-Marker)

CHEN Jiaqi, CHEN Yuan, JIA Lei, ZHOU Mengyuan, WU Lei, CHEN Shiyi, QI Ruiling, TAN Rui

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Abstract: Twenty-Five Flavors Pearl Pill (二十五味珍珠丸, TFPP) is a traditional prescription specifically indicated for cerebrovascular and neurological diseases. Studies have demonstrated its therapeutic efficacy in ischemic stroke, its sequelae, and coronary heart disease, exerting neurovascular protective effects through multiple pathways, including the attenuation of cerebral ischemic injury, regulation of lipid metabolism, and improvement of microvascular function. This paper reviews the current research on the chemical constituents, pharmacological actions, and clinical applications of TFPP. Furthermore, based on the five principles theory of quality marker (Q-Marker), a prediction and analysis of the potential Q-Markers of this formula were conducted. The results indicate that 16 components—such as ellagic acid, chebulic acid, piperine, crocetin, gallic acid, hydroxysafflor yellow A, crocin I, and crocin II—can be classified as grade A candidate Q-Marker. Integrated with network pharmacology cross-validation, costunolide, piperine, eugenol, dehydrocostus lactone, and ellagic acid exhibit prominent topological roles in the network and are recommended as prioritized core Q-Marker. This study provides a theoretical reference and scientific basis for establishing and optimizing a modernized quality evaluation system for TFPP.

Key words: Twenty-Five Flavors Pearl Pill; network pharmacology; quality markers; costunolide; piperine; ellagic acid

二十五味珍珠丸(Twenty-Five Flavors Pearl Pill, TFPP)记载于宇妥·云丹贡布所撰写的《四部医典》, 是藏医的经典复方^[1]。据《中国药典》2025

年版记载 TFPP 由珍珠、珍珠母、肉豆蔻、石灰华、红花、草果、丁香、降香、豆蔻、诃子、檀香、余甘子、沉香、肉桂、毛诃子、螃蟹、木香、冬葵果、草

收稿日期: 2026-06-19

基金项目: 四川省中医药创新团队专项; 四川省中医药管理局中药(民族药)前沿研究与开发创新团队(2022C010); 四川中医药管理局科研专项(2024zd033); 四川省中医药管理局科研专项(2024zd021)

作者简介: 陈嘉岐, 硕士研究生, 研究方向为中药单体及合成小分子对神经系统疾病的保护作用。E-mail: cj13909037715@163.com

*通信作者: 谭 睿, 博士生导师, 从事藏药经典方用于脑缺血和神经保护的药效作用和机制研究。E-mail: tanrui@swjtu.edu.cn

芩、志达萨增、金礞石、体外培育牛黄、香早芹、西红花、黑种草子、人工麝香及水牛角浓缩粉 27 味药组成。该方可安神开窍、调和气血、通络止痛，主治中风、半身不遂、癫痫、口眼歪斜、昏迷及意志紊乱，是治疗心脑血管和神经系统疾病的重要药物^[2]。

中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 是指中药中与药效直接相关、代表药物安全性和有效性的核心化学物质组，也是质量控制体系的关键指标^[3-4]。基于这一理论，本文在广泛收集 TFPP 的化学成分、药理活性和临床应用相关文献后，结合网络药理学交叉验证，对该复方的潜在 Q-Marker 进行预测和分析，为建立和优化 TFPP 现代质量评价体系提供理论基础，推动其成方制剂现代质量评价研究。

1 化学成分

1.1 单味药化学成分

TFPP 收载于《中国药典》2025 年版，具有典型的藏药复方制剂特征。根据原料来源及其主要化学成分的特性，所含单味药可分为植物药、动物药和矿物药。其中植物药可细分为挥发油类药材、酚酸与鞣质类药材及多元活性成分药材。挥发油类药材主要包括肉豆蔻、豆蔻、草果、丁香、木香、肉桂、檀香、沉香、降香、香早芹及冬葵果。研究显示，这些药材的主要化学成分包括挥发油、单萜类、倍半萜类、苯丙素类及芳香化合物。代表性活性成分有肉豆蔻醚、桉油精、丁香酚、桂皮醛、木香烯内酯、去氢木香烯内酯、 α -檀香醇及 2-(2-苯乙基)色酮等。此外，部分此类药物还含有非挥发性成分，如黄酮类、酚酸和木脂素类^[5-29]。

酚酸和鞣质类药材源于藏药诃子、毛诃子和余甘子 3 大经典果实，这些药材主要成分为可水解的鞣质、多酚及酚酸衍生物，代表性化合物有没食子酸、鞣花酸、诃子酸、诃黎勒酸、柯里拉京及诃子鞣质等，此外，还含有黄酮类、三萜类和有机酸^[30-34]。

多元活性成分药材主要包括西红花、红花、芫芩、黑种草子及志达萨增 (野草莓，为蔷薇科草莓属植物野草莓 *Fragaria vesca* L. 的干燥全草^[35])。其化学组成具有特异性和多样性，涵盖类胡萝卜素、黄酮醇、生物碱、三萜皂苷、黄酮类及酚类化合物。代表性成分包括西红花苷、藏花酸、羟基红花黄色素 A、胡椒碱、百里醌、儿茶素及槲皮素等^[36-43]。

动物药主要包括体外培育牛黄、人工麝香、水牛角及螃蟹。体外培育牛黄主要含有胆汁酸、胆色

素和氨基酸^[44]；人工麝香含有麝香酮等大环酮类物质及甾体和肽类^[18]；水牛角主要由氨基酸、肽类、角蛋白和微量元素组成^[45]。由于螃蟹目前研究较少，现有数据显示，其可能含有氨基酸、不饱和脂肪酸、甲壳素和壳聚糖^[46-47]。矿物药包括珍珠、珍珠母、石灰华及金礞石，其化学成分主要是无机矿物成分。珍珠和珍珠母主要含有碳酸钙、氨基酸、蛋白质及多种微量元素^[48-52]；石灰华主要由碳酸钙构成，含有钡、铁、镁和锶等元素^[53]；金礞石则主要由含水的镁铝硅酸盐及多种无机元素组成^[54]。综上所述，TFPP 所含的化学成分可分为挥发油和萜烯类、酚酸和鞣质、黄酮类和查耳酮、生物碱、胆汁酸及无机元素，各药材成分见表 1。需要指出的是，目前各单味药材的化学成分研究程度不一。挥发油类及鞣质类药材的研究较为深入，有多种特征成分已明确；而螃蟹、石灰华、香早芹及志达萨增等药材的研究基础相对薄弱，现有报道多停留在元素组成或大类成分描述层面，具体活性成分的检测数据较为缺乏，有待进一步深入研究。

1.2 复方化学成分

作为藏药经典复方，TFPP 的化学组成复杂多样，主要为有机成分和无机矿物元素 2 类。已有研究鉴定出多种有机化合物，逯雯洁等^[57]建立了 HPLC 多组分分析方法，分离并鉴定出没食子酸、桂皮醛、丁香酚、胡椒碱、木香烯内酯、去氢木香烯内酯、去氢二异丁香酚 7 种化合物。刘鸿雁等^[58]通过 HPLC 分析发现配方中存在稳定浓度的桂皮醛、木香烯内酯与去氢木香烯内酯，并表现出良好的色谱分辨率。为更全面地阐明物质的整体组成，Liang 等^[59]利用 UPLC-Q-TOF-MS 和 HPLC-QQQ-MS 技术进行定性定量筛选，不仅检测到了鞣质和有机酸，如柯里拉京、没食子酸、鞣花酸等，还鉴定出多种类黄酮，以羟基红花黄色素 A、芦丁、槲皮素和染料木素为代表；萜烯类化合物，如阿江榄仁素、西红花苷 I、西红花苷 II、木香烯内酯、去氢木香烯内酯等；及以胡椒碱和几内亚胡椒碱为代表的生物碱。这些有机成分大都具有药理活性，如抗炎、抗氧化、促进血液循环和神经保护作用，从而构成了 TFPP 发挥脑保护及心血管保护功能的关键物质基础。

在无机成分方面，研究通过多种元素分析技术，检测到复方中含有钙、镁、铁、铝、钾等元素，其中钙含量最高^[60]，此外，还检测到了铬、铜、锰

表1 TFPP 药材分类及主要化学成分

Table 1 Classification of medicinal materials and main chemical constituents in TFPP			
组别	药材	主要化学成分	文献
挥发油类药材(植物药)	肉豆蔻	肉豆蔻醚、榄香脂素等木脂素类与苯丙素类、挥发油成分, 另含脂肪酸及少量黄酮类	5-6,55
	豆蔻	桉油精、 α -蒎烯等单萜及倍半萜类挥发油, 另含豆蔻素、小豆蔻明等二氢黄酮类及酚酸类成分	7-8
	草果	桉油精、(2E)-2-癸烯醛、柠檬醛等挥发油成分, 及黄酮、皂苷、鞣质等多类化学成分	9-11,32
	丁香	丁香酚、 β -石竹烯等挥发油成分, 另含黄酮类、三萜类及鞣质类	12-14
	肉桂	桂皮醛、肉桂酸等苯丙素类及挥发油成分, 另含黄酮类、内酯类、瑞诺烷二萜类	17
	木香	木香烃内酯、去氢木香烃内酯等倍半萜内酯类及 β -石竹烯等挥发油成分	15-16
	沉香	倍半萜类、2-(2-苯乙基)色酮类及苯系衍生物等成分	20-22
	檀香	α -檀香醇、 β -檀香醇等倍半萜类挥发油, 另含酚酸类及黄酮类成分	19,23-24
	降香	反式橙花叔醇等挥发油, 黄酮类及紫檀烷类化合物	23-24
	香茅芹	百里香酚、对伞花烃、 γ -松油烯等挥发油成分, 另含阿魏酸、绿原酸等酚酸类	25-26
	冬葵果	以酮类、醛类、醇类为主的挥发油成分 [含(1S)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚烷-2-酮等]	27-29
	诃子	没食子酸、鞣花酸、诃子酸、诃黎勒酸、柯里拉京等可水解鞣质与酚酸类, 另含三萜类及黄酮类	30-31
	毛诃子	没食子酸、柯里拉京、鞣花酸等酚酸及可水解鞣质类, 与诃子化学成分相似但含量分布不同	30,33
多元活性成分药材(植物药)	余甘子	没食子酸、鞣花酸、粘酸酯等酚酸类, 诃子酸、柯里拉京、诃子宁等可水解鞣质, 另含余甘子碱 A、槲皮素、儿茶素等	30,32-34
	西红花	西红花苷 I/II 等类胡萝卜素衍生物、挥发油, 及山柰酚、槲皮素等黄酮类成分	36-37
	红花	羟基红花黄色素 A 等醌式查耳酮类色素、黄酮类 (槲皮素、山柰酚等), 另含生物碱、亚精胺及多糖	38-39
	荜茇	荜茇酰胺、胡椒碱等酰胺类生物碱, 及倍半萜类成分	40
	黑种草子	百里醌、常春藤皂苷元等成分, 及挥发油、油脂类、生物碱类及黄酮类	41-42
	志达萨增	槲皮素、山柰酚、儿茶素等黄酮及儿茶素类, 鞣花鞣质类及酚酸类	43
	体外培育牛黄	胆红素等胆色素类、胆酸类, 及胆固醇、卵磷脂、氨基酸及微量元素	44
	人工麝香	麝香酮等大环酮类、麝香吡啶等生物碱类、甾体类及多肽蛋白质类	18
	水牛角(浓缩粉)	16 种氨基酸、多肽、角蛋白及钙、镁、铁等微量元素	45
	螃蟹	17 种氨基酸、不饱和脂肪酸、甲壳素及虾青素	46-47
矿物药	珍珠(及珍珠母)	碳酸钙等碳酸盐为主, 含 20 余种微量元素及 17 种氨基酸、壳角蛋白、卟啉类特色有机成分	48-50,52
	石灰华	碳酸钙, 含钡、铁、镁、锶等多种微量元素	53
	金礞石	含水镁铝硅酸盐, 含镁、铁、钾等无机元素	54,56

和钼等元素^[61-62]。

综上, TFPP 核心由酚酸类、苯丙素类、挥发油类、倍半萜内酯类、黄酮类及生物碱类等有机成分构成, 辅以钙、镁、铁、钾等矿物元素。在这些成分中, 已实现没食子酸、桂皮醛、丁香酚、胡椒碱、木香烃内酯、去氢木香烃内酯、西红花苷 I、西红花苷 II 的同步定量分析, 这些成分兼具可测性和对整体配方的代表性, 不仅构成 TFPP 发挥药效的物质基础, 也为后续药理作用机制解析、临床疗效关联及 Q-Marker 筛选提供了重要依据。

2 药理作用

在藏医理论中, 缺血性脑卒中被归于“萨滞布病”这一疾病组别, 特指“隆滞布型”^[63-64]。现代

研究显示, TFPP 在脑缺血再灌注损伤过程中具有较好的脑保护作用, 这种保护作用通过减轻脑组织损伤、改善神经功能、保护血脑屏障及恢复脑循环等途径实现^[64]。其作用机制与信号通路调控密切相关, 这些通路参与抑制细胞凋亡、抗炎、清除氧化应激及调节内质网应激。

2.1 减轻脑缺血损伤与神经功能保护

缺血性脑卒中发生后, 脑组织会出现一系列病理变化, 包括能量代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡及血脑屏障损伤^[65]。其中, 炎症级联反应和氧化应激可能进一步促进神经元死亡^[66], 而铁死亡和内质网应激等程序性细胞死亡的新机制, 则被认为是继发性脑损伤的重要驱动因素^[67]。因此, 通

过多靶点、多信号通路对脑缺血后病理过程进行协同干预,已成为神经保护研究的关键方向^[68]。近年研究表明,TFPP 可通过抑制炎症、氧化应激和凋亡,并调节铁死亡和内质网应激,在多个层面发挥脑保护作用。刘智嘉等^[69]发现该方可下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 的表达,并提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性,同时还能上调 Notch 受体 1、Jagged1 蛋白、发状分裂相关增强子 1 和 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 等相关基因的表达,从而通过抑制炎症反应、减轻氧化损伤及促进神经元增殖和血管新生来发挥脑保护作用。Liang 等^[59]进一步证实,TFPP 可通过降低凋亡诱导因子、凋亡蛋白酶激活因子-1、细胞色素 C 和肿瘤抑制蛋白等促凋亡因子的表达,上调 N-myc 下游调控基因 4 水平,从而调控线粒体凋亡通路,抑制神经细胞凋亡。此外,代谢组学分析表明,该药物能够调节果糖和甘露糖代谢、甘油磷脂代谢及嘌呤代谢等代谢网络,有助于改善脑缺血后能量代谢紊乱。张黎明等^[70]研究表明预防性给予 TFPP 可降低脑毛细血管通透性、脑水含量和脑指数,减轻实验性脑缺血诱导的脑水肿,提示其具有保护血脑屏障损伤的作用。马茹云^[71]发现 TFPP 可下调转铁蛋白 (transferrin, TRF) 和酰基辅酶 A 合成酶 1 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 1, ACSL1) 的表达,从而抑制与铁死亡相关的脂质过氧化,并减少蛋白质羰基化修饰,缓解神经系统组织损伤。冯乔瞧^[72]发现 TFPP 能够调节聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1)、X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1)、*Bcl-2* 和 *Bcl-2* 相关 X 蛋白等关键蛋白的表达,从而抑制由过度内质网应激引发的炎症反应和凋亡过程。综上,TFPP 通过协同调控炎症、氧化应激、凋亡、铁死亡和内质网应激等病理阶段,实现对神经血管单元的保护。

从物质基础的角度来看,复方的多种药材及其活性成分可能共同参与这些神经保护过程。西红花中所含的西红花苷类成分及藏花酸已被证实具有保护大脑缺血和再灌注损伤的作用,能够缓解脑水肿、改善神经系统功能并保护神经元^[36-37,73-74]。麝香中的麝香酮可跨越血脑屏障,从而改善脑组织的微循环和缺氧状态,促进受损神经功能的恢复^[75-77]。

诃子、毛诃子及余甘子富含没食子酸、鞣花酸、诃子酸与柯里拉京等酚酸和鞣质类物质,这些成分具有显著的清除自由基能力,能有效抑制脂质过氧化,减轻氧化应激引起的损伤^[78-81]。葶苈中的胡椒碱可通过调节核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等炎症信号通路抑制神经炎症^[82-83];而黑种草子中含有的百里醌则具有显著的抗氧化和神经保护作用^[84]。同时,豆蔻中的桉油精、木香中的倍半萜内酯类及沉香中的倍半萜和色酮类化合物均表现出抗炎活性,协同阻断缺血后引发的炎症级联反应^[85-87]。此外,水牛角中所含的氨基酸和肽类物质具有神经营养及中枢调节功能^[88];而钙、镁、锌和硒等矿物元素广泛存在于珍珠、石灰华和金礞石等矿物药中,可参与神经递质的释放、膜电位的稳定及抗氧化酶活性的维持^[51],共同构成了 TFPP 神经保护作用的基础物质系统。

2.2 调控脂质代谢与缓解卒中-心脏综合征

脑卒中与心血管疾病具有共同的病理基础,脂质代谢紊乱、慢性炎症和氧化应激被认为是连接脑损伤与心肌损伤的关键因素^[89]。脑卒中后,交感神经系统过度激活以及代谢失衡可能导致心肌损伤、心律失常和心脏功能障碍,这一现象被称为卒中-心脏综合征,对患者的临床病程和预后产生重要影响^[90]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是一种重要的核转录因子,可调节脂肪酸代谢、糖脂稳态及炎症反应,因此在预防和治疗脑卒中及心血管并发症方面发挥着核心作用^[91]。研究表明,TFPP 可显著降低脑组织和血清中的总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),从而纠正缺血状态引起的脂质代谢紊乱。王娅馨^[92]建立卒中-心脏综合征模型后发现,该药物能够激活 PPAR γ 信号通路,调节脂肪酸代谢。有助于减轻脑卒中引起的心肌损伤及心血管并发症,实现对心脏与大脑的同步治疗作用。研究结果表明,TFPP 不仅可减轻脑缺血损伤,还能通过调控代谢网络干预脑卒中后的心脏继发性损伤。从物质基础来看,西红花中的藏花酸可调节胆固醇 7 α -羟化酶的活性^[93],从而促进胆固醇转化为胆汁酸,并通过肠道排出;而西红花苷则能抑制胰脂肪酶活性,减少脂肪吸收,进而降低血清中总胆固醇和三酰甘油水平^[91]。豆蔻中所含的挥发油成分可下调与脂质代谢相关的基因表达,如脂肪量和肥胖相关基因

(fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A), 同时上调 PPAR γ 水平, 改善脂肪代谢异常及胰岛素抵抗, 同时降低 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的水平^[94]。此外, 诃子、毛诃子及余甘子的多酚类化合物具有良好的抗氧化和抗炎作用, 能够减轻脂质过氧化造成的损伤, 并维持代谢稳态^[95]。这些活性成分协同调节胆固醇代谢、脂肪酸代谢及炎症反应, 共同构成了 TFPP 改善脂质代谢紊乱并预防心脑血管疾病的基础物质。

2.3 改善微血管功能与促进血管新生

微循环障碍是脑缺血后持续性组织损伤的重要病理基础, 缺血区域微血管发生收缩、血流减慢及内皮细胞功能受损, 导致局部缺氧和代谢废物堆积, 从而进一步加重神经功能障碍^[96]。因此, 促进血管生成、改善微循环灌注并维持神经血管单元的完整性, 是修复缺血组织和恢复功能的关键步骤^[97]。

现有研究表明, TFPP 能够改善微血管结构及血流动力学状态, 促进缺血区域的血管再生和组织灌注恢复。陈维武等^[98]以斑马鱼模型为研究对象, 考察了 TFPP 同方片剂的微血管保护作用, 发现其有效地改善了微血管形态和血液流动状况。另有研究则进一步证实, 该药物可上调脑组织中血管内皮生长因子及白细胞分化抗原 34 阳性细胞的表达, 从而促进新生血管形成和内皮修复^[99]。同时, TFPP 对减轻脑水肿及缓解血脑屏障损伤的正向作用, 也有助于维持局部微环境的稳定, 为神经组织修复创造有利条件。

复方中多种开窍的芳香药材及活血化瘀的成分, 可能是改善微循环的关键物质。麝香中的麝香酮可优化脑组织供氧并改善微循环状态^[99]; 来源于红花的羟基红花黄色素 A 具有抗脑缺血和促微循环作用, 利于恢复缺血组织的血液流动^[100]; 肉桂中的桂皮醛可扩张血管, 改善血液流变学, 并抑制血栓形成^[101]; 丁香中的丁香酚可抑制血小板聚集, 减轻血管炎症损伤^[102]。此外, 降香中的挥发油和类黄酮成分对组织灌注及减轻缺血性损伤也表现出有益作用^[103]。这些不同成分协同作用, 可促进血管扩张、优化血液流变学、抑制血栓形成并促进血管生成, 从而为 TFPP 提供物质基础。

总之, 通过结合多种成分和多靶点的协同作用, TFPP 可调节炎症反应、氧化应激、脂质代谢及微循环障碍等病理环节, 从而发挥神经血管保护作

用。其中, 西红花苷类、藏花酸、麝香酮、羟基红花黄色素 A、没食子酸、鞣花酸、胡椒碱及百里醌等活性成分与治疗效果密切相关, 可被视为潜在 Q-Marker 的重要候选物质。因此, 从药效物质基础角度来看, 上述活性成分既解释了 TFPP 多靶点、多通路的药理特点, 也为后续基于成分有效性的 Q-Marker 预测提供了证据。

3 临床应用

对现有文献的深入整理发现, TFPP 在脑血管疾病、心血管疾病及某些神经系统相关疾病的治疗中被广泛应用, 研究主要集中在脑卒中及其后遗症方面。目前的临床数据证实, 该药物能够减轻神经功能障碍, 促进脑血流恢复, 降低血液黏稠度, 并改善患者生活质量, 展现出神经血管保护作用^[104]。

3.1 脑血管疾病

TFPP 的临床应用主要针对脑血管疾病及其后遗症, 相关研究涵盖多种病理阶段, 如缺血性脑卒中、脑栓塞后遗症及脑出血后遗症。周盛年^[104]研究表明单独使用 TFPP 治疗缺血性脑卒中效果优于阿司匹林、胞二磷胆碱治疗; 翟书鹏等^[105]则将 TFPP 与传统胞磷胆碱钠片联合阿司匹林治疗相结合, 可使血液流变指标得到改善, 有效降低红细胞比容、血液黏度及纤维蛋白原浓度, 进一步减轻缺血性脑卒中患者的神经功能障碍并改善其日常生活活动的独立性。刘亚^[106]研究则指出, 该治疗联合针对性的饮食、运动、心理护理干预, 可以改善神经功能, 缓解负面情绪, 提高肢体运动协调能力。对于脑血栓后遗症的患者, 万高^[107]及德吉曲珍等^[108]发现, TFPP 通过溶解血栓、减轻脑组织水肿、促进软脑膜微循环、扩张血管口径等途径, 实现脑灌注量增加、外周阻力下降及血流动力学状态的修复, 同时提升神经功能和生活质量。对脑出血后遗症, 王智森等^[109]、丁辉^[110]研究均表明, TFPP 治疗组的有效率可达 95.6% 或 97.22%, 均较化学药尼莫地平治疗组有一定差异。

3.2 心血管疾病

在脑血管疾病之外, TFPP 于冠心病心绞痛的治疗中也展现出较好的应用潜力。王智森等^[111]研究表明, 相较于常规倍他乐克、单硝酸异山梨酯片和阿司匹林肠溶片共服的化学药治疗, TFPP 单独治疗心绞痛的有效率可提高 19.8%; 心电图治疗有效率提高 22.64%, 治疗后的全血比黏度下降显著, TFPP 组的三酰甘油、总胆固醇及 LDL-C 指标均低

于化学药对照组。这些结果提示,该药不仅能缓解心肌缺血的症状,其心血管保护效应还可能通过调节血液流变学与脂质代谢来实现。

3.3 其他疾病

除心血管和脑血管疾病外,TFPP 在某些神经系统及骨科疾病中的临床应用也有所报道。在针对伴有心理障碍的癫痫患者的研究中,赵婷^[112]将 TFPP 治疗癫痫与常规抗癫痫药物丙戊酸钠、氯硝西洋作对照,同时都给予心理治疗,15 d 治疗后 TFPP 组有效治疗率较化学药组提高 15%且不良反应发生率较化学药组低 22.5%。TFPP 在减轻嗜睡、头晕、恶心等药物不良反应的同时,兼具安神开窍、清热解毒的功效,结合心理调节以稳定烦躁状态,促进气血运行,增加脑组织灌注,加速受损神经元的修复,从而达到化瘀通络、镇静安神的目的。然而,由于本研究同时纳入了药物治疗和心理干预措施,因此仍需通过进一步研究来验证 TFPP 对控制癫痫的独立作用。

对 TFPP 成分的分析表明,其潜在功效可能与多种具有镇静安神、神经保护和抗惊厥作用的活性成分有关。珍珠中的氨基酸和卟啉类化合物,及珍珠母中的碳酸钙和基质蛋白,被认为与其镇静和安神作用密切相关^[50,113]。牛黄中的胆红素和胆汁酸具有抗炎、抗氧化和抗惊厥的作用^[114-115]。肉豆蔻精油已证实具有镇静和抗癫痫效果^[116],而檀香中的檀香醇则有助于减轻神经系统应激引起的损伤^[117-118]。此外,西红花苷类、藏花酸、百里醌和胡椒碱等也表现出神经保护及调节神经炎症的作用,提示这些物质共同参与缓解癫痫相关症状^[119-121]。

此外,周冬青等^[122]将 TFPP 用于治疗椎动脉型颈椎病。研究表明,TFPP 联合前列地尔注射液共同治疗的有效率为 93.75%,较单一使用前列地尔的治疗率提高 18.75%;TFPP 还可提高椎-基底动脉流速,各血流生理参数指标均优于对照组。提示 TFPP 能够通过改善椎基底动脉供血及局部微循环状态,缓解脑循环障碍引起的症状。

3.4 现有临床证据的方法学局限

尽管 TFPP 在脑血管疾病、冠心病及某些神经系统疾病中已显示出良好的临床疗效,但追溯其临床证据环节仍需进一步加强。目前大多数研究仅限于单中心临床观察,样本量较小,缺乏大规模多中心试验来证实这些结果;研究的随机化流程、分组隐藏及盲法实施等关键信息并未得到详细的说明,

可能对结论的可靠性有所削弱。未来,仍需开展严格标准化的双盲、多中心、大样本随机对照试验,以提供更高质量的临床证据,支持 TFPP 的应用^[123]。此外,目前临床疗效评价与复方物质基础之间尚未建立系统关联,如何将临床疗效、药效物质及质量控制体系衔接,仍是 TFPP 质量评价研究待解决的重要问题,也为后续基于 Q-Marker 理论开展 Q-Marker 筛选提供了研究方向。

4 TFPP 的 Q-Marker 预测分析

目前,关于 TFPP 的研究主要集中在其化学成分、药理作用和临床应用方面,而有关其质量标准的研究相对有限。现有报道仍以整方疗效及药理验证为主,尚未明确建立化学成分、体内暴露与药理活性之间的关联,且缺乏基于 Q-Marker 的系统性研究。鉴于复方组成复杂,药效物质基础尚未完全阐明,因此筛选并识别潜在的 Q-Marker 对于揭示其本质特性、完善质控标准有重要意义。根据刘昌孝院士等^[3]提出的 Q-Marker 五原则对 TFPP 的 Q-Marker 进行系统预测分析。

4.1 质量传递与溯源

对于 TFPP 而言,复方中的化学成分必须经过吸收、分布、代谢和排泄过程,才能进入机体发挥治疗作用。因此,能够实现从药材到制剂,再到体内环境,持续质量传递且能够在生物样本中被检测出的成分,最有可能成为候选 Q-Marker。

以 TFPP 组成药材为关键词,在中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP, <https://old.tcmsp-c.com/tcmsp.php>)中进行化学成分检索,检索得 14 种药材共获得化学成分约 1 200 个。按照口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%及类药性(drug-likeness, DL)≥0.18 进行筛选,共获得潜在活性成分 142 个,涉及黄酮类、酚酸及鞣质类、生物碱类、胆汁酸类、挥发油类及甾体类等结构类型。需要指出的是,OB 和 DL 阈值主要适用于植物来源小分子成分的初步筛选,并不适用于 TFPP 全部化学成分。对于矿物药、动物药及部分大分子或低口服暴露成分,本文结合文献报道、化学专属性及药效等证据进行补充评价,以减少单一阈值可能造成的成分遗漏。

根据现有药动学及血清移行成分研究结果,TFPP 复方药材中已有部分成分具有明确的入血或入脑数据支撑。证据较为充分的成分包括西红花中

的藏花酸、苦藏花素及西红花苷代谢产物^[124-125]；红花中的羟基红花黄色素 A、绿原酸、山柰酚等入血入脑成分^[126]；体外培育牛黄中的胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅脱氧胆酸及牛磺胆酸等胆汁酸类成分^[127]；木香中的木香烃内酯和去氢木香烃内酯^[128]；肉豆蔻中的肉豆蔻醚及去氢二异丁香酚^[129]；降香中的黄檀素、山柰酚等黄酮类成分^[130]；诃子中的诃子酸、没食子酸、柯里拉京及鞣花酸等鞣质类成分^[131]；余甘子中的没食子酸、柯里拉京和鞣花酸^[132-133]；毛诃子中的没食子酸及柯里拉京^[134]；沉香中的 2-(2-苯乙基)色酮类成分^[135]；丁香中的丁香酚^[136]；草果中的表儿茶素和槲皮素^[137]；麝香中的麝香酮^[138]；肉桂中的桉油精、桂皮醛^[139-140]；荜茇中的胡椒碱及荜茇明碱酰胺类生物碱^[141-142]；豆蔻水提物给药后，在大鼠体内检测到 22 种入血成分，涵盖多种有机酸、生物碱和去氢木香烃内酯等内酯类化合物^[143]；上述成分均已通过血浆、血清或组织分布实验获得直接证据支持，能够较好地反映药材成分向体内效应物质转化的质量传递过程。不过，也有成分表现出不同的体内暴露特征，如黑种草子中的黑种草皂苷 A 仅在大鼠尿液和粪便中被检测到，血浆中并未检出^[144]。

然而，对某些矿物药和动物药的质量传递的研究仍然相对有限。目前珍珠、珍珠母、石灰华和金礞石的研究集中于分析无机物和元素组成，有关体内移行成分的研究鲜有报道；螃蟹多数研究则是围绕食用蟹的营养成分，在复方药用背景下，缺乏其体内过程研究。因此，这类药材的体内成分研究仍需深化和完善。

综上，基于现有体内可及性证据，可优先将藏花酸、西红花苷类、羟基红花黄色素 A、胆酸、木香烃内酯、去氢木香烃内酯、肉豆蔻醚、去氢二异丁香酚等纳入基于质量传递与溯源的候选 Q-Marker，为后续药效相关性和专属性分析提供依据。

4.2 化学成分特性

4.2.1 高专属性成分 高专属性成分通常仅存在于单一药材或少数近缘物种中，对药材来源具有较强指示意义。西红花中的西红花苷、藏花酸及苦藏花素是其最具代表性的特征成分^[145]，也是目前西红花质量评价和真伪鉴别的重要指标。红花中的羟基红花黄色素 A 和红花黄色素 B 为查耳酮类色素成分，在其他组方药材中较少发现，具有较高专属性^[146-147]。荜茇中的胡椒碱、荜茇宁及荜茇明碱等酰

胺类生物碱构成其特征性化学基础^[148]。沉香则以 2-(2-苯乙基)色酮类及沉香呋喃类倍半萜成分为代表，具有显著的药材识别价值^[149-150]。动物药中，麝香酮是麝香最具代表性的特征成分^[151]；牛黄中的胆红素、胆酸及去氧胆酸等胆汁酸类成分具有较强来源特异性^[152]。上述成分均可作为对应药材质量控制和来源溯源的重要候选指标。

4.2.2 中等专属性成分 部分成分虽非绝对专有，但主要富集于某一药材，在复方体系中仍具有较好的来源指示作用。如丁香中的丁香酚含量显著高于其他药材，是其挥发油质量评价的重要指标^[12,153]；肉豆蔻中的肉豆蔻醚和去氢二异丁香酚具有一定代表性^[154]；肉桂中的桂皮醛和邻甲氧基桂皮醛能够较好反映肉桂药材特征^[155-156]；木香中的木香烃内酯和去氢木香烃内酯具有较强代表性^[157]；檀香中的 α -檀香醇和 β -檀香醇^[158]、降香中的橙花叔醇及金合欢醇^[159]、豆蔻中的桉油精和 α -松油醇等^[160]，也均可作为对应药材的重要特征成分；没食子酸、诃子酸、诃黎勒酸、柯里拉京及鞣花酸等鞣质类和酚酸类成分存在于诃子、毛诃子和余甘子等药材^[31,161-164]。此类成分虽可能在其他植物中少量存在，但在 TFPP 体系中仍具有较好的药材归属意义。

4.2.3 低专属性及广分布成分 部分成分广泛分布于多味药材，虽缺乏单一药材鉴别价值，但能够反映复方整体化学特征。其中，槲皮素、山柰酚、儿茶素、表儿茶素、木犀草素等黄酮类成分广泛存在于草果、余甘子、西红花、红花、香旱芹等药材中^[25,145,161,165]。由于来源重叠明显，此类成分不直接作为单味药材专属性指标，但能够反映 TFPP 整体化学组成及配伍特征，因此仍具有重要的质量评价价值。

4.2.4 非有机小分子专属性体系 除有机活性成分外，矿物药与动物药也各自形成了独特的专属性评价。对于珍珠、石灰华和金礞石等矿物药而言，其质量评价更多依赖于无机元素的整体组成，通常借助钙、镁、铁、锌、锶等元素的含量及比例来构建元素指纹图谱，其中珍珠及珍珠母还含有部分氨基酸^[52-54]。动物药则同时具备特征小分子与生物大分子，如牛黄所含的肽类物质，及水牛角中的角蛋白与特征氨基酸，可作为质量控制的参照^[45]。

综上，基于化学专属性分析，可将西红花苷类、藏花酸、苦藏花素、羟基红花黄色素 A、胡椒碱、2-(2-苯乙基)色酮类成分、麝香酮、胆酸、丁香酚等

纳入基于化学专属性的候选 Q-Marker。而槲皮素、山柰酚、木犀草素等广泛分布成分虽然缺乏单一药材鉴别价值,但可作为反映复方整体化学特征和配伍规律的重要质量评价指标。

4.3 成分有效性

TFPP 在脑病与心血管损伤中的确切疗效,是源于其核心成分群对多重病理通路的协同干预。在神经血管保护和微循环重塑方面,TFPP 具有药理活性的物质可通过促进血管内皮修复与神经元增殖,并调控线粒体凋亡通路,协同发挥神经血管保护作用^[59]。在支持该级联反应的活性成分网络中,西红花苷类和藏花酸通过抑制可诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,增强内皮型一氧化氮合酶的活性,从而减轻缺血再灌注损伤^[73,166-167]。红花所含的羟基红花黄色素 A 通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2)和晚期糖基化终末产物及其受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)等信号通路发挥保护作用,显著改善微循环^[39,100,126,168]。肉桂中的桂皮醛呈浓度依赖性舒血管作用,可有效松弛苯肾上腺素预致痉的主动脉环,可优化血液黏度,并抑制血栓形成^[101,169-170]。桉油精可通过抑制参与血小板糖蛋白 VI 信号通路的脾酪氨酸激酶和 T 细胞活化连接蛋白的磷酸化、抑制丝氨酸 473 位点上的 Akt 磷酸化等信号通路抑制血小板活化聚集及血管炎症损伤^[171-172]。降香水提物通过提升梗死区血管密度并下调血管抑素/内皮抑素表达,促进血管生长因子向血管新生方向转化^[103,173]。

在抗炎抗氧化及调控程序性死亡的层面上,TFPP 通过下调 TRF 和 ACSL1,抑制与铁死亡相关的脂质过氧化^[71];通过调控 PARP1 和 XBP1 的蛋白质表达,缓解内质网过度应激^[72];并对 NF- κ B 信号通路进行干预。这些功效的物质基础主要依赖于诃子、毛诃子、余甘子中的没食子酸、鞣花酸、诃子酸及柯里拉京等。没食子酸通过激活 SOD/CAT/谷胱甘肽 S-转移酶及谷胱甘肽过氧化物酶酶系,提升谷胱甘肽/维生素 C/维生素 E 储备发挥抗氧化作

用,从而减轻氧化损伤^[174]。鞣花酸可显著降低大鼠体内通过活性氧介导的细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平,发挥强效抗炎能力^[175]。通过增强抗氧化反应元件与核因子 E2 相关因子 2 向细胞核内的迁移,诃子酸间接展现出抗氧化活性,并在此过程中显著下调了氧糖剥夺/复氧刺激下人神经母细胞瘤细胞中丙二醛及活性氧的异常升高,有效对抗氧化损伤^[176]。柯里拉京不仅可以清除过氧化氢、一氧化氮与羟基自由基,且在抗炎层面,它可显著降低 IL-6、TNF- α 、一氧化氮、IL-1 β 、iNOS、前列腺素 E₂ 和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的含量,有较强的抗炎抗氧化能力^[177]。葎苈中的胡椒碱可调节 NF- κ B 信号通路,降低了 COX-2、iNOS 的表达^[178-179],而豆蔻中的桉油精则通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 COX-2 等促炎因子的产生,阻断炎症级联反应^[8,180]。木香中倍半萜内酯类的抗炎作用依赖于对 NF- κ B 通路的负向调控,通过阻碍 NF- κ B 抑制蛋白 α 磷酸化,抑制 NF- κ B 的激活,进而降低 iNOS 表达和一氧化氮产生^[181]。此外,沉香中沉香四醇能够结合甲基转移酶样蛋白 14,进而增强叉头框蛋白 O3a(forkhead box O3a, FoxO3a)mRNA 的 N6-甲基腺苷甲基化修饰水平,促使 FoxO3a 表达上调,激活自噬信号通路,最终发挥抗炎效应^[182];黑种草子中的百里醌等成分,显示出抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗氧化及免疫调节等活性^[41,183];志达萨增中的儿茶素衍生物与香茅芹中的枯茗醛的抗炎、止血、解毒等功效^[35,184],共同构成了抗炎抗氧化的屏障。

在中枢抑制、抗惊厥和能量代谢调节层面,TFPP 可通过下调脂代谢相关基因 FTO、CPT1A 并激活 PPAR γ 信号通路,诱导脂质的代谢变化,从而改善卒中-心脏综合征^[92]。同时,体外培育牛黄中所含的胆红素和胆酸在肝功能保护、平肝息风及抗惊厥方面表现出良好的治疗效果^[115,185-186]。珍珠和珍珠母中的寡肽、卟啉及柯蒲醇可在不同程度下调 5-羟色胺 3 受体,上调 B 型 γ -氨基丁酸受体,并调节肾上腺皮质刺激激素水平,发挥镇静、抗焦虑和抗抑郁作用^[48,50,187-188]。水牛角多肽与氨基酸^[88,189-190]可与金礞石、冬葵果的钙、镁、锌等微量元素协同作用,稳定细胞膜电位与神经递质的正常释放^[28,54]。檀香醇^[117-118]与肉豆蔻挥发油^[191]可协同减轻中枢神经系统损伤。麝香中的麝香酮能特异性地透过血脑屏障^[75],直接改善中枢微循环的缺氧状态^[192],为上述中枢活性成分的靶向药物传递提供了支持。

综上,可直接作用于特定分子信号通路并显著支持 TFPP 药理作用的活性物质组,可作为基于成分有效性的候选 Q-Marker,如西红花苷类、藏花酸、羟基红花黄色素 A、麝香酮、桂皮醛、丁香酚、没食子酸、鞣花酸、诃子酸、檀香醇、吡啶及柯蒲醇等;而因缺乏明确分子通路及直接药效验证的螃蟹及石灰华相关成分,暂不纳入此有效性维度的候选 Q-Marker。为了进一步从系统层面验证候选成分的药效关联性,采用网络药理学进行交叉验证。

4.4 网络药理学的候选 Q-Marker 验证

为进一步提高 Q-Marker 预测结果的科学性,在前述基于质量传递、化学专属性及成分有效性等维度筛选候选成分的基础上,进一步引入网络药理学方法,从系统药理学角度分析 TFPP 治疗缺血性脑卒中的潜在作用机制,并对前述候选成分进行交叉验证,为后续 Q-Marker 综合评价提供现代药理学证据支持。

4.4.1 成分及疾病靶点预测 利用 TCMSP 数据库检索 TFPP 中 27 味药材的化学成分,针对数据库收录的植物来源小分子成分,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 作为初步筛选条件获得相应活性成分及其作用靶点。对于 TCMSP 未收录的成分,结合文献报道补充其代表性活性成分,通过 PubChem 数据库获取 SMILES 结构后导入 SwissTargetPrediction 平台(物种为 *Homo sapiens*, <https://swisstargetprediction.ch/>)预测潜在作用靶点,保留 Probability > 0.1 的预测结果。另一方面,以“Ischemic Stroke”为关键词,分别在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)及 CTD(<https://ctdbase.org/>)数据库中检索疾病相关靶点,其中 GeneCards 数据库按照 Relevance Score 选取排名前 1 000 位的靶点,整合去重后获得脑卒中疾病相关靶点,为后续网络分析奠定基础。

4.4.2 TFPP 复方-成分-靶点-疾病网络构建 利用 Venny 2.1 平台(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对药物靶点与疾病靶点进行交集分析,共获得 198 个成分-疾病共同靶点(图 1)。随后,将活性成分及共同靶点导入 Cytoscape 3.10.1 软件,构建 TFPP 复方-活性成分-共同靶点-脑卒中网络(图 2)。网络拓扑分析能够识别复杂网络中对整体调控具有重要影响的关键节点,因此常用于筛选复方中发挥主要药效作用的优势活性成分。依据节点 Degree 值排序,在网络药理学所识别的靶点相关成分中,筛选

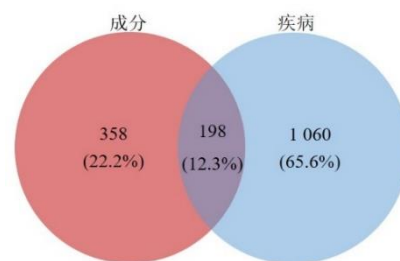


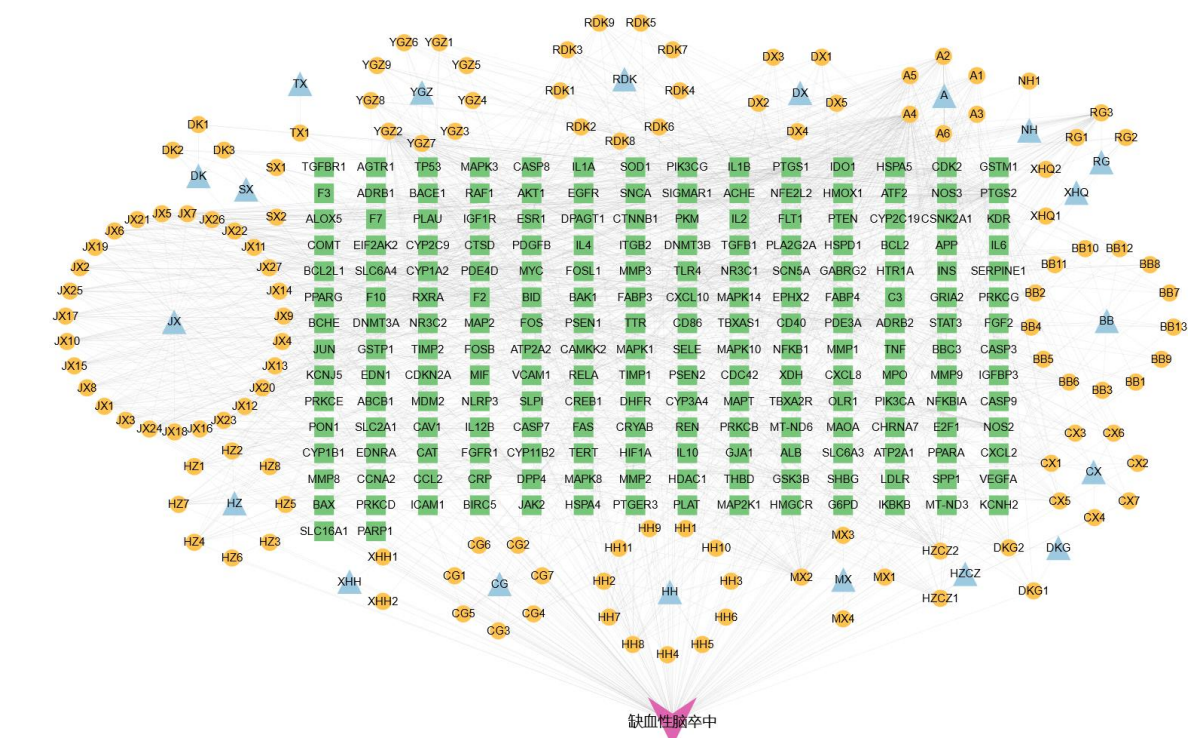
图 1 TFPP 复方成分靶点与脑卒中疾病靶点交集韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of overlapping targets between TFPP components and ischemic stroke disease

出同时满足五原则各维度标准且连接度排名靠前的 5 个成分,分别为木香烃内酯、胡椒碱、丁香酚、去氢木香烃内酯及鞣花酸(表 2)。提示上述成分在 TFPP 治疗缺血性脑卒中的靶点网络中居于优势地位,且与前述基于质量传递、化学专属性及成分有效性等维度筛选的候选成分有良好重叠,为后续综合评级与核心 Q-Marker 的确定提供了药理学依据。

4.4.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建及富集分析 将 198 个共同靶点导入 STRING(<https://cn.string-db.org>)数据库构建 PPI 网络,并利用 Cytoscape 软件进行拓扑分析(图 3)。结果显示,AKT1、TNF、IL6、TP53、MAPK1、MAPK3、STAT3、NFKB1、CASP3 及 EGFR 等靶点处于网络核心位置,具有较高连接度,在炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及神经元损伤等病理过程中发挥重要调控作用。其中,AKT1 参与神经元存活及细胞修复^[193],TNF、IL6 及 NFKB1 是脑缺血后炎症级联反应的重要调控因子^[194],TP53 及 CASP3 参与神经细胞凋亡过程^[195],丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族则能够整合炎症、应激及细胞死亡等信号,共同参与缺血性脑卒中的发生发展^[196-197]。

进一步采用 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov>)对共同靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析(图 4、5)。GO 分析结果显示,共同靶点主要涉及炎症反应调控、细胞凋亡调控、脂多糖应答、低氧应答、血管生成及血管内皮生长因子生成等生物学过程;细胞组分主要富集于胞质、胞浆、线粒体及细胞膜等部位;分子功能主要包括细胞因子活性、丝裂原活化蛋白激酶活性、酶结合及转录因子结合等,提示 TFPP 能够从炎症



JX-降香; HZ-诃子; XHH-西红花; CG-草果; HH-红花; MX-木香; HZCZ-黑种草子; DKG-冬葵果; CX-沉香; BB-萆薢; XHQ-香旱芹; RG-肉桂; NH-牛黄; DX-丁香; RDK-肉豆蔻; YGZ-余甘子; TX-檀香; DK-豆蔻; SX-麝香; A-共有成分; 圆形为活性成分, 矩形为作用靶点.

JX-Jiangxiang; HZ-Hezi; XHH-Xihonghua; CG-Caoguo; HH-Honghua; MX-Muxiang; HZCZ-Heizhongcaozhi; DKG-Dongkuiguoguo; CX-Chenxiang; BB-Biba; XHQ-Xianghanqin; RG-Rougui; NH-Niuhuang; DX-Dingxiang; RDK-Rodoukou; YGZ-Yuganzi; TX-Tanxiang; DK-Doukou; SX-Shexiang; A-shared components. Circles represent active components, rectangles represent targets.

图 2 TFPP 复方-成分-靶点-疾病网络图

Fig. 2 Formula-component-target-disease network of TFPP

表 2 TFPP 网络药理学优势成分

Table 2 TFPP network pharmacology advantageous components

编号	成分	分子式	Degree
MX2	木香烯内酯	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	42
BB6	胡椒碱	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	37
DX2	丁香酚	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	31
MX3	去氢木香烯内酯	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	25
YGZ8	鞣花酸	C ₁₄ H ₆ O ₈	23

反应、氧化应激、神经元凋亡及血管修复等层面干预脑卒中的发生发展。

KEGG 富集分析显示, 共同靶点主要富集于 PI3K/Akt、MAPK、NF- κ B、TNF、HIF-1、AGE-RAGE 及 IL-17 等信号通路。这些信号通路并非独立发挥作用, 而是共同构成脑缺血损伤后的多层次调控网络。其中, NF- κ B、TNF 及 IL-17 信号通路主要参与炎症细胞活化及炎症因子释放, 是脑缺血后神经炎症持续放大的关键环节^[198]; HIF-1 及 AGE-RAGE 信号通路与缺血缺氧条件下的氧化应激、血管内皮

损伤及微循环障碍密切相关^[199]；PI3K/Akt 及 MAPK 信号通路则主要参与神经元存活、细胞凋亡及组织修复过程，通过促进细胞存活、抑制凋亡并调节应激反应发挥神经保护作用^[200]。此外，富集结果中涉及的血管生成相关生物学过程进一步提示 TFPP 具有促进脑组织血管重塑及改善局部血液供应的潜力。

综上,网络药理学分析从系统药理学层面揭示了 TFPP 治疗缺血性脑卒中多成分-多靶点-多通路协同作用的特点。网络拓扑分析获得的优势活性成分及关键作用靶点,与前述基于质量传递、化学专属性及成分有效性等维度形成的证据具有良好的一致性,为后续 Q-Marker 综合评价提供了系统药理学依据,也进一步增强了候选 Q-Marker 预测结果的科学性与可靠性。

4.5 复方配伍环境

TFPP 源自藏医典籍《四部医典》，其中珍珠作为君药，用于脑部营养与解毒；木香、荜茇及肉桂 3 味热性药，温养脾胃，可促进药物吸收；诃子、

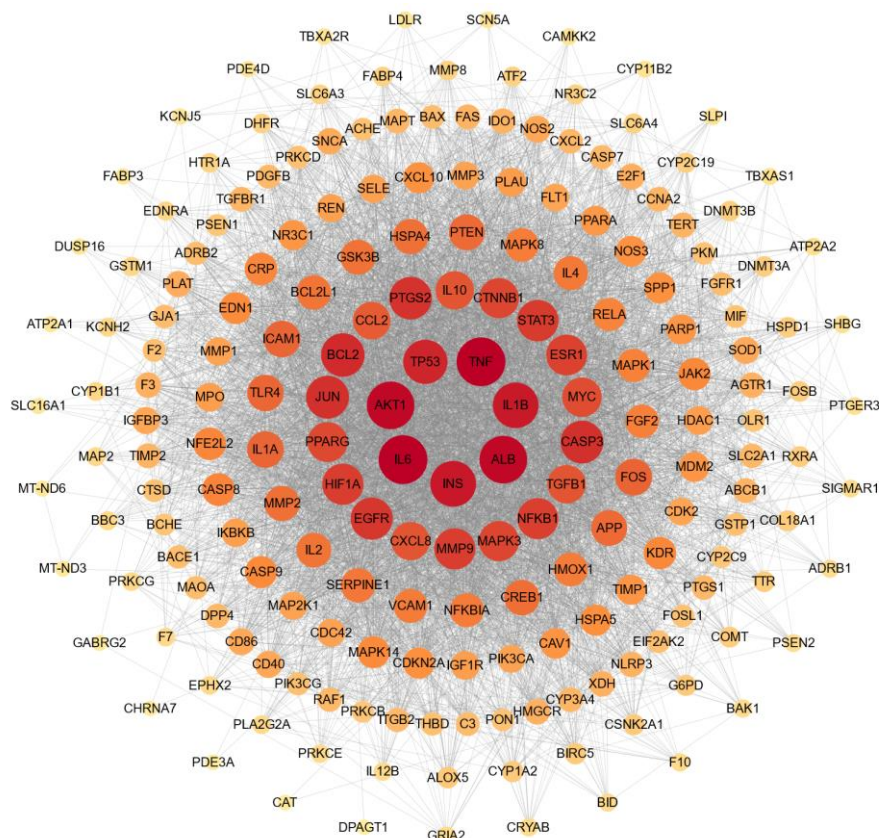


图 3 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network of intersection targets

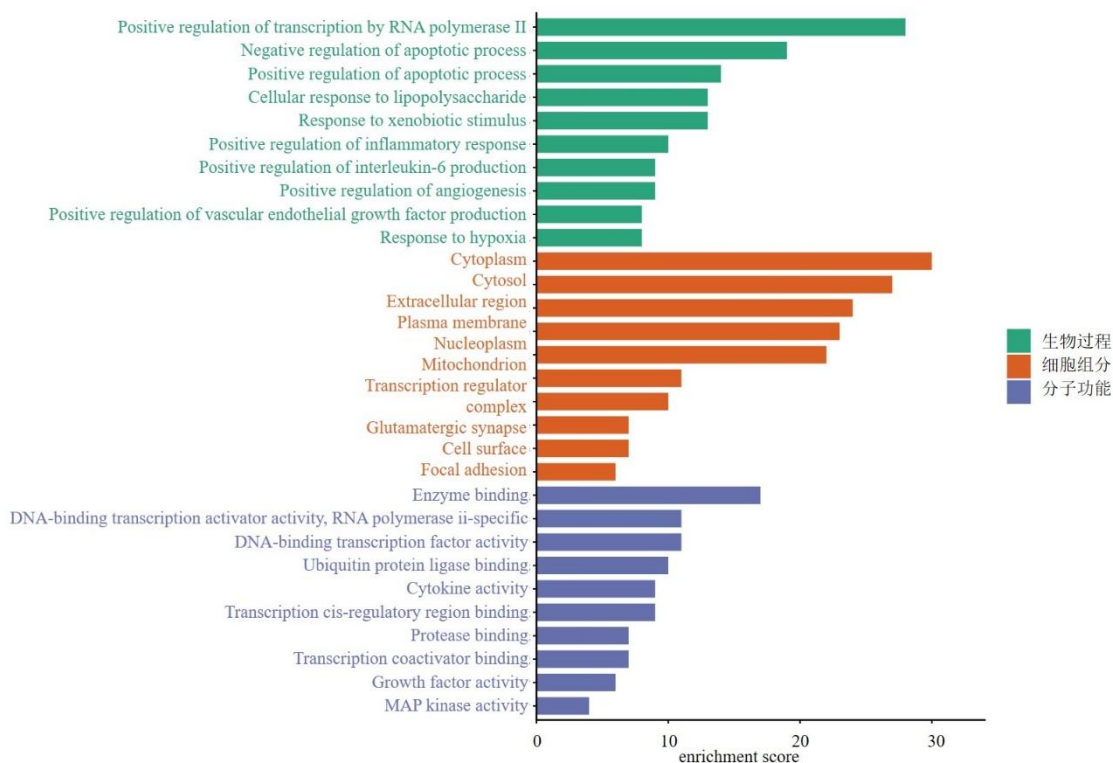


图 4 GO 富集分析结果

Fig. 4 Results of GO enrichment analysis

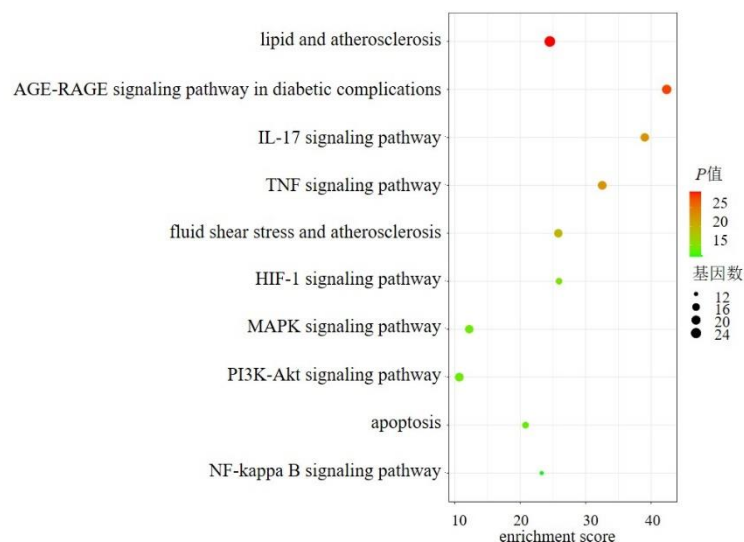


图 5 KEGG 富集分析结果

Fig. 5 Results of KEGG enrichment analysis

毛诃子、余甘子可调和复方药性；香早芹、檀香等清热祛瘀；降香、体外培育牛黄可缓解胃肠不适及气血两虚；冬葵果、螃蟹、金礞石 3 味药利尿消肿，避免储留；红花、丁香、肉豆蔻等药可预防其他脏器疾病；而麝香、牛黄等药则有清热解毒镇痛之效。基于此配伍原则，多种药材通过整体协同作用，产生共同功效，以通经活络、调和气血、安神开窍^[1]。

现代网络药理学中的活性成分-靶点-通路模型揭示了 TFPP 配伍的科学实质，研究从 TFPP 中提取出 101 种活性成分，在 TCMID 中检索到 TFPP 共 125 种成分，对其进行筛选，发现降香、余甘子及红花是提供物质基础的核心药材^[201]。将实际检测到的成分和检索到靶点的成分求交集可得 7 种关键成分，包括诃子酸、山柰酚、黄檀素、鞣花酸、槲皮素、木犀草素、胡椒碱。这些成分分布在多种药材中，作为桥梁成分在复方中协同作用，并对胰岛素样生长因子受体同源基因、PI3K 同源基因、FoxO 转录因子同源基因、EGF 受体同源基因及热休克蛋白 90 等关键靶点产生作用。全方有效干预了 FoxO 信号通路及自噬信号途径。

综上，在复方配伍中，诃子酸、山柰酚、黄檀素、鞣花酸、槲皮素、木犀草素、胡椒碱等共同成分能够突破单一草药的局限性。这些成分在多种药材中出现，且作用靶点网络还表现出联合效应，因此，这些化合物可被视为基于复方配伍环境的候选 Q-Marker。

4.6 成分可测性

可测性是 Q-Marker 实现质量评价和标准化应

用的关键前提。TFPP 化学组成复杂，涵盖植物药、动物药及矿物药等药材类型，现有研究已采用 HPLC、UPLC-Q-TOF-MS/MS、GC-MS、ICP-MS 等现代分析技术，对其有机活性成分及无机元素进行了较为系统的定性、定量分析^[57-59,61-62]，为候选 Q-Marker 的检测与评价提供了可靠的技术支撑。

综合质量传递与溯源、化学专属性、成分有效性、配伍环境及成分可测性 5 个维度，对 TFPP 候选成分进行系统评价，并结合网络药理学进行交叉验证（表 3）。结果显示，鞣花酸、诃子酸、胡椒碱、藏花酸、没食子酸、羟基红花黄色素 A、西红花苷 I、西红花苷 II、麝香酮、丁香酚、木香烯内酯、去氢木香烯内酯、柯里拉京、胆酸、桂皮醛及桉油精 16 种成分在多个维度均表现突出，可作为 A 级候选 Q-Marker； α/β -檀香醇、肉豆蔻醚、沉香四醇、槲皮素、山柰酚、去氢二异丁香酚等 10 种成分具备一定的 Q-Marker 特征，列为 B 级；百里醌、吡啶及柯蒲醇、微量元素群及氨基酸类等成分证据相对有限，暂列为 C 级，有待进一步研究。

进一步将 16 个 A 级候选 Q-Marker 与网络药理学中具有疾病靶点关联的 124 个成分取交集（图 6）。结果显示，木香烯内酯、胡椒碱、丁香酚、去氢木香烯内酯及鞣花酸 5 个成分落入交集范围，表明其同时满足五原则 A 级标准与网络药理学优势成分的双重条件。因此，本研究将这 5 个成分定义为核心 Q-Marker，其余 11 个 A 级成分保留为 A 级候选 Q-Marker，后者虽未进入交集范围，但均满足

表 3 TFPP 的 Q-Marker 信息
Table 3 Q-Marker information of TFPP

序号	候选 Q-Marker	质量传递	化学 专属性	成分 有效性	配伍环境	网络拓 扑优势	药典检测方法	Q-Marker 层级	核心 Q-Marker
1	鞣花酸	●	●	●	●	●	余甘子含量测定指标	A	★
2	诃子酸	●	●	●	●	○	HPLC 可检出		
3	胡椒碱	●	●	●	●	●	萆薢含量测定指标		★
4	藏花酸	●	●	●	○	○	HPLC 可检出		
5	没食子酸	●	●	●	○	○	余甘子含量测定指标		
6	羟基红花黄色素 A	●	●	●	○	○	红花含量测定指标		
7	西红花苷I	●	●	●	○	○	西红花、复方含量测定指标		
8	西红花苷II	●	●	●	○	○	西红花含量测定指标		
9	麝香酮	●	●	●	○	○	麝香含量测定指标		
10	丁香酚	●	●	●	○	●	丁香含量测定指标		★
11	木香烯内酯	●	●	●	○	●	木香含量测定指标		★
12	去氢木香烯内酯	●	●	●	○	●	木香含量测定指标		★
13	柯里拉京	●	●	●	○	○	HPLC 可检出		
14	胆酸	●	●	●	○	○	牛黄含量测定指标		
15	桂皮醛	●	●	●	○	○	肉桂含量测定指标		
16	桉油精	●	●	●	○	○	豆蔻含量测定指标		
17	α/β-檀香醇	○	●	●	○	○	檀香挥发油总量测定	B	
18	肉豆蔻醚	●	●	○	○	○	HPLC 可检出		
19	沉香四醇	○	●	●	○	○	沉香含量测定指标		
20	槲皮素	●	○	○	●	○	非单独指标		
21	山柰酚	●	○	○	●	○	红花含量测定指标		
22	去氢二异丁香酚	●	●	○	○	○	肉豆蔻含量测定指标		
23	黄檀素	●	○	○	●	○	降香以挥发油为指标		
24	苦藏花素	●	●	○	○	○	西红花含量测定指标		
25	表儿茶素	●	○	●	○	○	HPLC 可检出		
26	萆薢明碱	●	●	○	○	○	HPLC 可检出		
27	木犀草素	○	○	○	●	○	HPLC 可检出	C	
28	百里醌	○	○	●	○	○	HPLC 可检出		
29	卟啉及柯蒲醇	○	○	●	○	○	HPLC 可检出		
30	微量元素群	○	○	●	○	○	ICP-AES/ICP-MS 可检出		
31	氨基酸类	○	○	●	○	○	HPLC 可检出		

●-该维度证据充分；○-该维度证据相对有限或缺。★-标记的 5 个成分在满足 A 级全部条件的基础上，兼具网络拓扑优势，建议优先作为核心 Q-Marker。
●-denotes sufficient evidence for this dimension; ○-denotes limited or unavailable evidence for this dimension. The five ★-marked components meet all grade A criteria with additional network topological advantages, and are recommended as priority core Q-Markers.

五原则筛选标准且具有成熟的药典检测方法，在质量评价中仍具有重要的补充价值。此外，已有基于网络药理学研究以阿尔茨海默病为疾病模型，其关注成分在复方药材间的跨药材分布特征，而本文则是识别与脑卒中靶点网络高度关联的优势成分。且结果存在差异，主要源于疾病靶点与筛选策略的不同，而鞣花酸和胡椒碱在 2 套分析中均被识别为关键成分，进一步佐证了其作为 Q-Marker 的稳健性。

总体而言，本研究以 Q-Marker 五原则为理论基础，结合网络药理学交叉验证，建立了 TFPP 候选 Q-Marker 综合评价体系。A 级候选 Q-Marker 可作为质量评价及标准优化的重点研究对象，其中木香烯内酯、胡椒碱、丁香酚、去氢木香烯内酯及鞣花酸兼具网络拓扑优势，建议优先开展药效物质基础及体内过程验证，为 TFPP 质量一致性评价及 Q-Marker 确证提供理论依据。

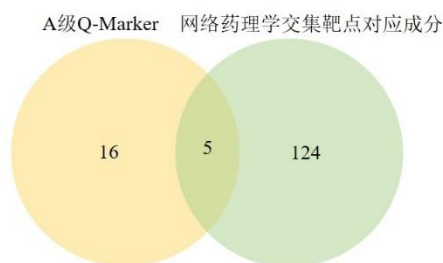


图 6 16 个 A 级候选 Q-Markers 与网络药理学靶点相关成分的交集韦恩图

Fig. 6 Venn diagram of intersection between 16 grade A candidate Q-Markers and network pharmacology target-associated components

5 讨论

近年来, TFPP 的研究已由单味药化学成分分析逐步发展至复方药效物质基础及作用机制研究。现有研究表明, 其主要通过抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调控铁死亡及改善微循环等途径发挥脑保护、抗惊厥及心脑血管保护作用。在系统梳理化学成分、体内暴露、药理作用及临床应用证据的基础上, 本文依据 Q-Marker 五原则, 结合网络药理学交叉验证, 对 TFPP 候选成分进行了多维综合评价, 建立了候选 Q-Marker 综合评价体系。优先推荐木香烃内酯、胡椒碱、丁香酚、去氢木香烃内酯和鞣花酸 5 个成分作为核心 Q-Marker; 诃子酸、藏花酸、没食子酸、羟基红花黄色素 A、西红花苷 I、西红花苷 II、麝香酮、柯里拉京、胆酸、桂皮醛及桉油精 11 个成分作为 A 级候选 Q-Marker, 在质量评价中具有一定补充价值; 其余 B、C 级成分可随研究深入逐步升级验证, 具体见表 3。

然而, 当前 TFPP 的研究仍存在一定局限。一方面, 现有化学成分研究主要集中于植物药中的代表性活性成分, 对部分动物药、矿物药及研究基础相对薄弱的组方药材的化学组成和复方整体物质基础的认识仍不够深入。螃蟹、石灰华、香旱芹及志达萨增等药材的化学成分、体内过程与药效相关性的证据尚不充分, 其次矿物药 Q-Marker 的评估模式也尚未形成统一标准; 其中, 志达萨增在部分文献中与短穗兔耳草这一近缘物种混用^[35], 或基原记载不一致, 可能会削弱研究结果的可比性, 并影响质量评价。此外, 现有关于 TFPP 体内过程的研究主要来源于单味药或代表性活性成分, 针对复方整体入血成分、代谢转化及体内暴露规律的系统研究仍较为缺乏, 因此本文关于质量传递及 Q-Marker

预测主要依据现有文献证据进行综合分析, 仍有待药动学及代谢组学等研究进一步验证。

未来应系统性地证实这些研究较少的药材在化学结构、体内暴露模式及药理机制方面的科学依据, 还需完善矿物药的质量评价体系, 并结合药动学、代谢组学及网络药理学等现代研究技术, 进一步验证潜在 Q-Marker 的体内暴露特征及药效相关性, 从而为 TFPP 质量标准提升及临床合理应用提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 才让措, 郭登海. 藏药“二十五味珍珠丸”方解及功能浅述 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(7): 1.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 453.
- [3] 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.
- [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] 刘润润, 孙爱清, 于小钧, 等. 肉豆蔻化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4682-4700.
- [6] 权美平. 肉豆蔻挥发油的化学成分分析及药理活性研究进展 [J]. 中国调味品, 2013, 38(9): 10-13.
- [7] 王芳, 聂晶, 李祖光, 等. 非极性溶剂微波萃取-气相色谱-质谱法测定白豆蔻中挥发油成分 [J]. 理化检验: 化学分册, 2014, 50(7): 837-841.
- [8] 肖淑华, 李宇棋, 胡国婷, 等. 白豆蔻化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(21): 2548-2556.
- [9] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3251-3268.
- [10] 和刚. 草果的近红外指纹图谱研究 [D]. 昆明: 云南农业大学, 2025.
- [11] 刘小玲, 仇厚援, 王强, 等. 香辛料草果中化学成分的定性研究 [J]. 中国调味品, 2011, 36(1): 104-106.
- [12] 程慧珍, 王海洋, 刘欢, 等. 热带药用植物丁香的化学成分及临床应用研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2026, 49(2): 79-88.
- [13] 白娟. 基于色谱技术和质谱技术的丁香挥发油成分探究 [J]. 聚酯工业, 2025, 38(1): 18-20.
- [14] 但春, 焦威. 丁香的化学成分研究 [J]. 中药材, 2018, 41(5): 1108-1113.
- [15] 徐珍珍, 樊旭蕾, 王淑美. 木香化学成分及挥发油提取的研究进展 [J]. 广东化工, 2017, 44(3): 77-78.

- [16] 张臣, 罗珍, 顿珠次仁, 等. 基于 HS-GC-MS 四种“木香”挥发性成分分析研究 [J]. 西藏科技, 2023, 45(5): 14-21.
- [17] 孙晓祝, 桑芳, 安硕, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS 快速鉴定肉桂中的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2025, 42(6): 541-556.
- [18] 杨孟妮, 李睿, 李莉, 等. 麝香化学成分及抗肿瘤研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(6): 116-122.
- [19] 涂永元, 上官京, 曾碧花. 檀香木挥发油的绿色提取、成分分析及抗氧化研究 [J]. 广东化工, 2025, 52(2): 57-59.
- [20] 刘嘉欣, 喇才雯婕, 任哲, 等. 沉香的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2026, 47(1): 53-67.
- [21] 陈晓颖, 黄跃前, 陈玉婵, 等. 沉香挥发性成分与其抗肿瘤活性的灰色关联度分析 [J]. 中成药, 2018, 40(1): 224-227.
- [22] 佟珊, 黄欧, 季立宗, 等. 沉香精油成分鉴定及其抗氧化、抑菌活性 [J]. 食品研究与开发, 2024, 45(18): 74-83.
- [23] 王鑫, 高原, 王金鹤, 等. 降香檀的主要成分及药理活性研究进展 [J]. 特产研究, 2023, 45(6): 143-150.
- [24] 王丽芳, 孟晓伟, 张淑婷, 等. 降香檀不同部位挥发油成分的 GC-MS 分析研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(2): 70-73.
- [25] 慕晓旭, 扎西措, 鲁雪, 等. 香旱芹的 HPLC 指纹图谱研究及含量测定 [J]. 药学与临床研究, 2024, 32(4): 321-323.
- [26] 黄巍, 王建清, 张倩. 香旱芹精油对金黄色葡萄球菌抑菌机理的研究 [J]. 中国调味品, 2017, 42(12): 7-11.
- [27] 高芳. 蒙药冬葵果挥发油化学成分分析 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(5): 41-43.
- [28] 孟和毕力格, 吴香杰. 蒙药材冬葵果的研究进展 [J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(12): 37-40.
- [29] 马强, 董玉, 朱晓玲, 等. 蒙药冬葵果的薄层色谱鉴别 [J]. 中国药业, 2010, 19(17): 17-18.
- [30] 陈芳, 张静妍, 成芮兴, 等. 诃子、毛诃子、余甘子的薄层鉴别及 4 种共有成分的含量测定 [J]. 华西药学杂志, 2025, 40(2): 193-197.
- [31] 李华爽, 刘永建, 杨洪柳, 等. 诃子化学成分、药理作用机制、质量控制及炮制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(12): 2130-2141.
- [32] 罗甸, 杨敏, 王晨阳, 等. 余甘子果实中具有抗氧化和降糖活性成分研究 [J]. 中草药, 2026, 57(4): 1221-1227.
- [33] 徐易含. 余甘子和毛诃子的质量标志物研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2025.
- [34] 杨仙鹤. 余甘子活性成分及其抑制 α -葡萄糖苷酶活性作用研究 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2025.
- [35] 党艺航. 藏药草莓 (直打萨曾) 的质量评价研究 [D]. 成都: 西南民族大学, 2022.
- [36] 谭倩, 董晓东, 王丽丽, 等. 西红花化学成分、药理作用机制及其开发利用的研究进展 [J]. 食品与药品, 2024, 26(3): 后插 12-后插 16.
- [37] 钟晴柔, 尤雅, 朱琳, 等. 西红花及其活性成分对肝脏疾病作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4386-4397.
- [38] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 119-126.
- [39] 李响, 俱蓉, 李硕. 红花化学成分 药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 928-939.
- [40] 刘佳, 赵腾, 张宏武, 等. 葶苈化学成分及其抗肿瘤活性研究 [J]. 中成药, 2025, 47(12): 3990-3997.
- [41] 李雅丽, 王增尚, 刘博, 等. 黑种草子化学成分和药理研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(14): 1157-1161.
- [42] 郝海峰, 任丽娟, 陈玉武. 黑种草子化学成分研究 [J]. 药学报, 1996, 31(9): 689-694.
- [43] 张旭超, 党艺航, 付艺萱, 等. 藏药志达萨增 (野草莓) 的生药学研究 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2022, 48(5): 511-518.
- [44] 柳温曦, 程显隆, 郭晓晗, 等. 牛黄及代用品化学成分、质量控制方法的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(8): 597-602.
- [45] 张升盛. 基于近红外光谱技术对中药水牛角质量控制的研究 [D]. 贵阳: 贵州师范大学, 2022.
- [46] 付娜, 王锡昌, 汤辰婧, 等. 气相色谱法分析中华绒螯蟹 4 个部位中总脂肪酸和游离脂肪酸含量与组成 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(13): 305-311.
- [47] 申兆栋, 黄冬梅, 孔聪, 等. HPLC 法在线衍生测定中华绒螯蟹中 17 种氨基酸含量 [J]. 分析试验室, 2021, 40(5): 552-557.
- [48] 彭斯格热希, 陈英松, 特格喜白音, 等. 基于化学成分、药理作用及网络药理学的蒙药珍珠质量标志物预测分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2025, 49(2): 256-264.
- [49] 邓亚胜, 梁天薇, 黄慧, 等. 珍珠、珍珠母、珍珠贝肉、珍珠母液的化学成分及其生物活性的研究进展 [J]. 广西医学, 2023, 45(13): 1625-1629.
- [50] 杨田义, 张成勇. 珍珠母化学成分及药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2026, 43(4): 319-323.
- [51] Pei J Y, Wang Y, Zou X G, *et al*. Extraction, purification, bioactivities and application of matrix proteins from pearl powder and nacre powder: A review [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 649665.
- [52] 王海波, 高会芹, 周永妍, 等. 不同产地珍珠母药材 HPLC 特征图谱的建立 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 273-276.
- [53] 江佩芬, 赵中杰, 胡玉清. 藏药石灰华化学成分的研究

- [J]. 中国医药学报, 1988, 3(4): 31.
- [54] 蒋楠. 藏药金礞石研究进展 [J]. 新中医, 2019, 51(1): 26-29.
- [55] 肖雯雯. 肉豆蔻活性成分及其化学转化研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2024.
- [56] 王栋, 刘卉, 王伯涛. 金礞石人工胃液和水溶性浸出物及其主要元素分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 58-61.
- [57] 逯雯洁, 王慧春, 海平, 等. 高效液相色谱法同时测定二十五味珍珠丸中 7 种成分及其特征图谱 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21): 1885-1890.
- [58] 刘鸿雁, 张樱山, 陈德道, 等. HPLC 法测定二十五味珍珠丸中 3 种成分 [J]. 中成药, 2013, 35(8): 1689-1692.
- [59] Liang Y, Wang F J, Song Y L, *et al.* LC-MS based metabolomics study on protective mechanism of ESWW in cerebral ischemia via CYTC/Apaf-1/NDRG4 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155543.
- [60] 戴达勇, 赵光跃, 贾详亮, 等. 藏族成药二十五味珍珠丸矿物元素的溯源分析及质量控制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 91-96.
- [61] 金建华, 杨有芬, 王茜. ICP-MS 法测定藏药二十五味珍珠丸中的微量元素 [J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(3): 39-40.
- [62] 旦增, 盛德策, 白玛卓嘎. 典型名贵藏药重金属含量分析及评价 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(18): 42-44.
- [63] 黄福开, 仁旺. 藏医补隆养血法和降隆吸血法对治疗脑中风后遗症疗效观察 [J]. 首都医药, 1999, 6(5): 51.
- [64] 罗晓敏, 丁翼, 张博宇, 等. 珍宝类藏族药复方防治中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2028-2037.
- [65] Qin C, Yang S, Chu Y H, *et al.* Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.
- [66] Lakhan S E, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches [J]. *J Transl Med*, 2009, 7(1): 97.
- [67] Li Y N, Li M Y, Feng S, *et al.* Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 611-618.
- [68] Yang Y, Guo D D, Liu Y M, *et al.* Advances in neuroprotective therapy for acute ischemic stroke [J]. *Explor Neurol Ther*, 2024: 55-71.
- [69] 刘智嘉, 王存萍, 杨斌, 等. 藏族药二十五味珍珠丸对缺血性脑卒中大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2064-2073.
- [70] 张黎明, 刘生, 马骏, 等. 二十五味珍珠丸对实验性脑缺血大鼠脑毛细血管通透性及脑含水量的影响 [J]. 中国药房, 2006, 17(9): 664-666.
- [71] 马茹芸. 二十五味珍珠丸抗缺血性脑卒中系统药效评价及机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2025.
- [72] 冯乔瞧. 基于 ICP-MS 和蛋白芯片的二十五味珍珠丸中无机元素的定量、体内过程及其调控内质网应激通路治疗脑缺血的机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
- [73] 王少贤, 陈紫薇, 冯佩诗, 等. 西红花抗抑郁和保肝作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7530-7538.
- [74] 徐倩倩, 钱旭东, 孙凡, 等. 西红花苷对缺血性脑卒中后抑郁大鼠炎症反应及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2): 179-185.
- [75] Han B B, Zhao Y G, Yao J, *et al.* Proteomics on the role of muscone in the “consciousness-restoring resuscitation” effect of musk on ischemic stroke [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115475.
- [76] 刘亚敏, 张赐安, 徐秋英, 等. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 231-233.
- [77] Bian Z Y, Li Y, Zhao A H, *et al.* Progress in research on the formation mechanism, chemical composition, pharmacological effects, and clinical applications of Musk: A Review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 344: 119512.
- [78] Lin K, Zhou M, Leng C L, *et al.* Neuroprotective effect of polyphenol extracts from *Terminalia chebula* Retz. against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6449.
- [79] Gupta A, Kumar R, Ganguly R, *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity [J]. *Toxicol Rep*, 2020, 8: 44-52.
- [80] 高鹰, 李存仁. 余甘子的抗炎作用与毒性的实验研究 [J]. 云南中医中药杂志, 1996, 17(2): 47-50.
- [81] 元旗, 崔雅萍, 梁文仪, 等. 藏药余甘子与诃子化学和药理作用比较 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(7): 1171-1176.
- [82] Rameshkumar K B, Anu Aravind A P, Mathew P J. Comparative phytochemical evaluation and antioxidant assay of *Piper longum* L. and *Piper chaba* Hunter used in Indian traditional systems of medicine [J]. *J Herbs Spices Med Plants*, 2011, 17(4): 351-360.
- [83] Xi S Y, Ma J B, Yan J, *et al.* Piperine improves ischemic brain injury by promoting the regulation of the AMPK/PGC-1 α pathway by Apelin 13 [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 17: 1746901.
- [84] Zhao B X, Zhang S, Amin N, *et al.* Thymoquinone regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the TLR4 signaling pathway [J]. *NeuroToxicology*, 2024, 101: 54-67.
- [85] Auti S T, Kulkarni Y A. Neuroprotective effect of

- cardamom oil against aluminum induced neurotoxicity in rats [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 399.
- [86] Zhang L Y, Liang X X, Ou Z R, *et al.* Screening of chemical composition, anti-arthritis, antitumor and antioxidant capacities of essential oils from four Zingiberaceae herbs [J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 149: 112342.
- [87] Arslan M E, Türkez H, Sevim Y, *et al.* Costunolide and parthenolide ameliorate MPP⁺ induced apoptosis in the cellular Parkinson's disease model [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 992.
- [88] Wu W X, Tang J Y, Bao W L, *et al.* Thiols-rich peptide from water buffalo horn keratin alleviates oxidative stress and inflammation through co-regulating Nrf2/HMOX-1 and NF- κ B signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 223: 131-143.
- [89] Rotariu D, Babes E E, Tit D M, *et al.* Oxidative stress-complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113238.
- [90] Scheitz J F, Nolte C H, Doehner W, *et al.* Stroke-heart syndrome: Clinical presentation and underlying mechanisms [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(12): 1109-1120.
- [91] Ding Y P, Kang J, Liu S N, *et al.* The protective effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 588516.
- [92] 王娅馨. 二十五味珍珠丸通过 PPAR γ 介导的脂肪代谢缓解卒中-心脏综合征 [D]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [93] Wang W X, Xiong W, Li N, *et al.* Saffron regulates bile acid metabolism and participates in the molecular mechanisms of cholestasis-induced liver injury through the mediation of the ERK signaling pathway [J]. *J Funct Foods*, 2024, 112: 105932.
- [94] Yahyazadeh R, Ghasemzadeh Rahbardo M, Razavi B M, *et al.* The effect of *Elettaria cardamomum* (cardamom) on the metabolic syndrome: Narrative review [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(11): 1462-1469.
- [95] Tanaka M, Kishimoto Y, Saita E, *et al.* *Terminalia bellirica* extract inhibits low-density lipoprotein oxidation and macrophage inflammatory response *in vitro* [J]. *Antioxidants*, 2016, 5(2): 20.
- [96] Hu J Q, Nan D, Lu Y X, *et al.* Microcirculation No-reflow phenomenon after acute ischemic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2023, 86(2): 85-94.
- [97] Seto S W, Chang D, Jenkins A, *et al.* Angiogenesis in ischemic stroke and angiogenic effects of Chinese herbal medicine [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(6): 56.
- [98] 陈维武, 白玛卓玛, 郭胜亚, 等. 二十五味珍珠片对斑马鱼微血管功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 49-54.
- [99] Wang J, Xing H, Qin X M, *et al.* Pharmacological effects and mechanisms of muscone [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113120.
- [100] Yu L, Jin Z, Li M C, *et al.* Protective potential of hydroxysafflor yellow A in cerebral ischemia and reperfusion injury: An overview of evidence from experimental studies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1063035.
- [101] 李雪, 马艳春, 赵婧含, 等. 肉桂的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2024, 43(10): 1015-1020.
- [102] Chang Y, Hsia C W, Chiou K R, *et al.* Eugenol: A potential modulator of human platelet activation and mouse mesenteric vascular thrombosis via an innovative cPLA2-NF- κ B signaling axis [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1689.
- [103] 何欣, 杨云, 赵祥升, 等. 降香化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 1149-1166.
- [104] 周盛年, 韩永涛, 魏先森, 等. 藏药二十五味珍珠丸治疗缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(11): 1063-1064.
- [105] 翟书鹏, 周国平, 贾航. 藏药二十五味珍珠丸治疗缺血性脑卒中的临床效果 [J]. 中国民族医药杂志, 2022, 28(4): 10-11.
- [106] 刘亚. 缺血性脑卒中治疗中采用藏药二十五味珍珠丸辅以针对性护理干预措施的效果研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2022, 28(5): 76-78.
- [107] 万高. 藏药二十五味珍珠丸治疗脑血栓后遗症对疗效、神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(64): 12630.
- [108] 德吉曲珍, 扎西次仁, 旦增尼玛. 藏药二十五味珍珠丸对脑血栓后遗症患者脑血流动力学、神经功能及生活自理能力的影响 [J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(5): 10-11.
- [109] 王智森, 赵献超, 王凯梅, 等. 二十五味珍珠丸治疗脑出血后遗症临床疗效观察 [J]. 中西医结合研究, 2013, 5(4): 172-175.
- [110] 丁辉. 藏药二十五味珍珠丸治疗脑出血后遗症的临床疗效 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(1): 1-2.
- [111] 王智森, 刘水娟, 赵献超, 等. 藏药牌二十五味珍珠丸治疗冠心病心绞痛临床疗效观察 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(2): 71-74.
- [112] 赵婷. 藏药二十五味珍珠丸联合心理护理干预癫痫病的疗效分析 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(2): 77-79.
- [113] Song Y L, Chen W Y, Fu K, *et al.* The application of pearls in traditional medicine of China and their chemical constituents, pharmacology, toxicology, and clinical research [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 893229.
- [114] Yu Z J, Xu Y, Peng W, *et al.* *Calculus bovis*: A review of

- the traditional usages, origin, chemistry, pharmacological activities and toxicology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112649.
- [115] 吴涛, 张程亮, 蔡红娇, 等. 牛黄及体外培育牛黄的药理作用研究进展 [J]. 中国药师, 2014(8): 1396-1399.
- [116] Wahab A, Ul Haq R, Ahmed A, *et al.* Anticonvulsant activities of nutmeg oil of *Myristica fragrans* [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 153-158.
- [117] 张薇, 刘洋洋, 邹宇琛, 等. 中药檀香化学成分及药理活性研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(12): 4300-4307.
- [118] Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, *et al.* Effect of α -santalol and β -santalol from sandalwood on the central nervous system in mice [J]. *Phytomedicine*, 1995, 2(2): 119-126.
- [119] Zhong K, Qian C Y, Lyu R, *et al.* Anti-epileptic effect of crocin on experimental temporal lobe epilepsy in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 757729.
- [120] Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(1): 56-64.
- [121] Mishra A, Punia J K, Bladen C, *et al.* Anticonvulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid [J]. *Channels*, 2015, 9(5): 317-323.
- [122] 周冬青, 高书荣. 藏药二十五味珍珠丸治疗椎动脉型颈椎病 32 例 [J]. 天津中医药, 2011, 28(2): 120-121.
- [123] Xu M, Wu R X, Li X L, *et al.* Traditional medicine in China for ischemic stroke: Bioactive components, pharmacology, and mechanisms [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(1): 26.
- [124] 冯晓宾, 周桂芬, 钱晓东, 等. 西红花水提液在大鼠血中的移行成分分析 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 747-752.
- [125] Almodóvar P, Briskey D, Rao A, *et al.* Bioaccessibility and pharmacokinetics of a commercial saffron (*Crocus sativus* L.) extract [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1575730.
- [126] 付瑶, 封千喜, 张昌圣, 等. 基于“移行-靶点-网络”策略探究红花心脑轴协同起效的物质基础及作用机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 252-259.
- [127] 李国栋, 李喜平, 冯承阳, 等. 体外培育牛黄和天然牛黄对小鼠血清和组织胆汁酸代谢轮廓影响的对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1328-1331.
- [128] 王淑萍, 曲妍霏, 宋驰, 等. 木香中主要活性成分的药代动力学研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(12): 1255-1259.
- [129] 岳国力. 肉豆蔻“多成分”药代动力学研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [130] 李宗超, 孙康, 汪旻峻, 等. 基于入血成分和网络药理学探讨降香治疗急性心肌梗死的潜在机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(1): 80-87.
- [131] Yao G Z, Miao X X, Wu M X, *et al.* Pharmacokinetics of active compounds of a *Terminalia chebula* Retz. ethanolic extract after oral administration rats using UPLC-MS/MS [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1067089.
- [132] 杨光辉, 吴玲芳, 张晓雪, 等. 人肠内菌对藏药余甘子鞣质部位代谢的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2016(1): 46-54.
- [133] 吴玲芳. 藏药余甘子鞣质部位体内成分分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [134] 梁林金. 藏药毛诃子鞣质部位体内化学成分及抗肿瘤活性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2025.
- [135] Xie B, Luo H T, Huang X L, *et al.* Pharmacokinetic studies of six major 2-(2-phenylethyl) chromones in rat plasma using ultra high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry after oral administration of agarwood ethanol extract [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(12): 2418-2426.
- [136] Batiha G E, Alkazmi L M, Wasef L G, *et al.* *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 202.
- [137] Xie L B, Yu D, Li Y N, *et al.* Characterization, hypoglycemic activity, and antioxidant activity of methanol extracts from *Amomum tsao-ko*: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 869749.
- [138] 冷玉静, 李海涛, 邓海山. UPLC/Q-TOFMS 法测定大鼠灌胃人工麝香后血浆中麝香酮的浓度 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(2): 175-179.
- [139] Chi M Y, Zhou Z Y, Yan T, *et al.* Quantification of six volatile oil constituents of *Oleum Cinnamomi* in rat plasma and multiple tissues using GC-MS and its application to pharmacokinetic and tissue distribution studies [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 223: 115128.
- [140] 苏爽. 肉桂在虚寒虚热大鼠体内药代动力学研究初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [141] Bajad S, Singla A K, Bedi K L. Liquid chromatographic method for determination of piperine in rat plasma: Application to pharmacokinetics [J]. *J Chromatogr B*, 2002, 776(2): 245-249.
- [142] Mai V H, Yang J L, Ha T K Q, *et al.* SIRT1 activation by lignans identified via UPLC-qTOF-MS/MS-based metabolomic profiling of *Piper longum* L. fruit (long pepper) [J]. *Plants*, 2025, 14(20): 3186.
- [143] 巴拉拉胡, 吴杰斯, 包白音木其尔, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS 的白豆蔻水提物化学成分及入血成分分析 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(9): 1492-1500.
- [144] 王健. 黑种草子 *Nigella A* 的药物动力学及体内外代谢

- 初步研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [145] 何燕宁, 赵婷, 董晏含, 等. 西红花提取物指纹图谱及含量测定研究 [J]. 江西中医药, 2025, 56(9): 74-77.
- [146] 黄亚威, 周慧娟, 刘旭云, 等. 不同品种红花 HPLC 指纹图谱及其化学成分差异性研究 [J]. 中成药, 2023, 45(1): 155-160.
- [147] 白皓天, 杨婧, 李娅兰, 等. 基于指纹图谱与化学模式识别的红花药材质量评价 [J]. 中药材, 2022, 45(10): 2432-2436.
- [148] 廖翠平, 葛莎莎, 阿拉坦朝鲁门, 等. 荜茇的研究进展及质量标志物的预测 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5182-5192.
- [149] 邱聪花. 沉香 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 2049-2053.
- [150] 王云云, 侯文成, 魏建和, 等. 沉香中倍半萜类化合物与生物活性研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1191-1209.
- [151] 于娟. 不同麝香的气相色谱指纹图谱 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 175-182.
- [152] 丁岗, 盛龙生, 李明慧, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄指纹图谱的比较研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 309-312.
- [153] Rodríguez J D W, Peyron S, Rigou P, *et al.* Rapid quantification of clove (*Syzygium aromaticum*) and spearmint (*Mentha spicata*) essential oils encapsulated in a complex organic matrix using an ATR-FTIR spectroscopic method [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207401.
- [154] 胡锦阳, 朱小玲, 向广军, 等. 基于 UPLC 指纹图谱结合化学模式识别对肉豆蔻药材的质量评价 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2024, 46(2): 150-154.
- [155] 刁元元, 邱智东, 张欣舒, 等. 肉桂 HPLC 指纹图谱与颜色相关性及其化学模式识别分析 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2676-2680.
- [156] 陈晓璐, 郭振旺, 邓家刚, 等. 基于肉桂质量标志物 (Q-Marker) 预测的质量控制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2707-2718.
- [157] 李硕, 王志允, 常华杰, 等. 木香 HPLC 指纹图谱的建立及其抗氧化、抗辐射作用谱效关系研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2580-2587.
- [158] 杜海芳, 吴泽青, 林励, 等. 檀香挥发油 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1753-1759.
- [159] 刘荣华, 殷茜茜, 孟晓伟, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和多成分含量测定的降香质量评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 959-966.
- [160] 吴惠勤, 黄晓兰, 林晓珊, 等. 白豆蔻挥发油 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. 中药材, 2006, 29(8): 788-792.
- [161] 陆礼和, 梁建平, 田素梅, 等. HPLC 指纹图谱结合 4 种指标含量测定的余甘子质量评价研究 [J]. 化学试剂, 2024, 46(11): 81-89.
- [162] 陈文静, 梁文仪, 李师, 等. 基于指纹图谱分析和多成分同时定量的藏药毛诃子质量评价研究 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1210-1215.
- [163] 李雪冬, 罗晓敏, 马箴, 等. 毛诃子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 976-990.
- [164] 陈静梅, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于化学成分、药理作用和网络药理学的余甘子质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1570-1586.
- [165] 郝佳旭, 程炳铎, 查丽春, 等. 草果挥发油气相色谱-质谱联用指纹图谱的建立及化学识别模式研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1750-1754.
- [166] 孙经武, 王艳艳, 房灿, 等. 藏红花酸预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用及机制探讨 [J]. 山东医药, 2015, 55(11): 29-31.
- [167] 雷彩霞, 刘会玲. 西红花药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2024, 39(4): 235-241.
- [168] Knutson A K, Williams A L, Boisvert W A, *et al.* HIF in the heart: Development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(17): e137557.
- [169] Xue Y L, Shi H X, Murad F, *et al.* Vasodilatory effects of cinnamaldehyde and its mechanism of action in the rat aorta [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 273-280.
- [170] 鲍邢杰, 宿树兰, 段金殿. 肉桂挥发油及其抑制血小板聚集的效应成分分析 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2860-2861.
- [171] Alatawi K A, Ravishankar D, Patra P H, *et al.* 1, 8-cineole affects agonists-induced platelet activation, thrombus formation and haemostasis [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2616.
- [172] 李莎莎, 李凡, 李芳, 等. 丁香化学成分与药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 863-868.
- [173] 张玉英, 李剑, 范维琥, 等. 红景天与绛香对心肌梗死大鼠血管抑素和内皮抑素表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(12): 1071-1073.
- [174] Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, *et al.* Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(3): 225-237.
- [175] Chen P, Chen F C, Zhou B H. Antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of ellagic acid in liver and brain of rats treated by D-galactose [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 1465.
- [176] Zhou R, Lin K, Leng C L, *et al.* Chebulic acid prevents hypoxia insult via Nrf2/ARE pathway in ischemic stroke [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5390.
- [177] Widowati W, Kusuma H S W, Arumwardana S, *et al.* Corilagin potential in inhibiting oxidative and

- inflammatory stress in LPS-induced murine macrophage cell lines (RAW264.7) [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(12): 1656-1665.
- [178] Vaibhav K, Shrivastava P, Javed H, *et al*. Piperine suppresses cerebral ischemia-reperfusion-induced inflammation through the repression of COX-2, NOS-2, and NF- κ B in middle cerebral artery occlusion rat model [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 367(1/2): 73-84.
- [179] 李丹, 杨昇卉, 赖睿智, 等. 蒺藜化学成分和药理活性研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 565-569.
- [180] Juergens L J, Racké K, Tuleta I, *et al*. Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects *in vitro*: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? [J]. *Synergy*, 2017, 5: 1-8.
- [181] Kim D Y, Choi B Y. Costunolide-a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2926.
- [182] Chen X, Yu Y Q, Xu X X, *et al*. Agarotretol alleviates reflux esophagitis by regulating autophagy through the METTL14/FoxO3a pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1008: 178270.
- [183] Gholamnezhad Z, Keyhanmanesh R, Boskabady M H. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory aspects of *Nigella sativa* for its preventive and bronchodilatory effects on obstructive respiratory diseases: A review of basic and clinical evidence [J]. *J Funct Foods*, 2015, 17: 910-927.
- [184] Singh N, Yadav S S, Kumar S, *et al*. A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and clinical research of dietary spice *Cuminum cyminum* L [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 5007-5030.
- [185] Cai H J, Guang Y, Liu L G, *et al*. The protective effects of *in vitro* cultivated *Calculus bovis* on the cerebral and myocardial cells in hypoxic mice [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2007, 27(6): 635-638.
- [186] Wu T, Chang M J, Xu Y J, *et al*. Protective effect of *Calculus Bovis Sativus* on intrahepatic cholestasis in rats induced by α -naphthylisothiocyanate [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1393-1405.
- [187] Zhang J X, Li S R, Yao S, *et al*. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity screening of pearl and nacre (mother of pearl) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 229-235.
- [188] 金艳. 珍珠母重镇安神药理作用及临床应用研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(5): 388-389.
- [189] 李宝国, 黄丽华, 杜雪, 等. 水牛角不同相对分子质量酶解液的药理作用研究 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(13): 16-17.
- [190] 陈赤. 水牛角的研究与应用 [J]. 广西中医学院学报, 2004, 7(4): 72-74.
- [191] 张爱武, 刘乐乐, 何学敏, 等. 肉豆蔻化学成分与药理活性的研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 36(1): 85-88.
- [192] 刘源香, 李谨, 杨继国. 麝香的药理作用及临床应用研究概况 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 693-694.
- [193] Han Y M, Sun Y, Peng S Y, *et al*. PI3K/Akt pathway: A potential therapeutic target in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 998: 177505.
- [194] Liu Y, Zhang Y. The NF- κ B-driven inflammatory cascade in ischemic stroke: Linking DAMPs, inflammasomes, and neurovascular dysfunction [J]. *Gene*, 2026, 999: 150163.
- [195] Yang S N, Jiang L, Deng L, *et al*. Chaperone-mediated autophagy alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting p53-mediated mitochondria-associated apoptosis [J]. *Neurochem Res*, 2024, 50(1): 29.
- [196] Yin X M, Chang J, Yang L H, *et al*. The ERK signaling pathway in cerebral ischemic stroke: Mechanism and therapeutic significance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2026, 196: 119058.
- [197] Zheng Y M, Han Z P, Zhao H P, *et al*. MAPK: A key player in the development and progression of stroke [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(4): 248-256.
- [198] Xu G Y, Dong F, Su L, *et al*. The role and therapeutic potential of nuclear factor κ B (NF- κ B) in ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116140.
- [199] Han C Y, Zhai L P, Shen H P, *et al*. Advanced glycation end-products (AGEs) promote endothelial cell pyroptosis under cerebral ischemia and hypoxia via HIF-1 α -RAGE-NLRP3 [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2355-2366.
- [200] Liu T L, Li X L, Zhou X W, *et al*. PI3K/Akt signaling and neuroprotection in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(10): 2758-2775.
- [201] Wang X, Yang J, Jiang H F, *et al*. Component identification and ameliorative effect of amyloid- β -induced toxicity in transgenic *Caenorhabditis elegans* of Ershiwuwei Zhenzhu Pills [J]. *Pharmacol Res Mod Chin Med*, 2026, 18: 100784.

[责任编辑 赵慧亮]