

身痛逐瘀汤质量标志物(Q-Marker)的预测分析

杨云云^{1,2}, 陈祁青^{3*}, 王建伟¹, 马东², 安德浩², 王化省², 朱宝³, 田广芳³

1. 延安市中医医院骨科, 延安 716000

2. 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730030

3. 甘肃省中医院, 兰州 730000

摘要 通过检索国内外数据库, 以身痛逐瘀汤为主题, 根据中药质量标志物“五原则”, 对身痛逐瘀汤质量评价的潜在标志物进行综合预测分析, 结果发现, 羟基红花黄色素 A、苦杏仁苷、阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内脂 A、洋川芎内脂 I、绿原酸、龙胆苦苷、马钱苷酸、异欧前胡素、羌活醇、肌苷、槲皮素、山柰酚、苯甲酸、甘草酸、甘草素、甘草苷等成分可作为身痛逐瘀汤的质量标志物, 进而为该方后续的质量控制、药效评价、现代化研究和国际化发展提供支持。

关键词 身痛逐瘀汤; 化学成分; 药理作用; 质量标志物; 经典名方

身痛逐瘀汤 (Shentong zhuyu decoction, STZYD) 首载于清代王清任所著《医林改错》一文, 书中曾记载“凡肩痛、臂痛、腰疼、腿疼, 或周身疼痛, 总名曰痹证……痹久入络, 久延为瘀, 法当逐瘀止痛、活血祛风”。此方为《古代经典名方目录(第一批)》所收录的名方之一, 原方为“三钱当归、三钱桃仁、三钱红花、二钱川芎、二钱没药、二钱灵脂(炒)、二钱地龙(去土)、三钱牛膝、一钱秦艽、一钱羌活、一钱香附、二钱甘草”。作为有名的理血剂,

该方可用于瘀血兼风寒湿邪阻滞经络所致的各种痹症, 现今依据其抗炎止痛、改善微循环等特性, 临床多用于治疗颈腰痛、类风湿关节炎、肩周炎、膝关节骨性关节炎等骨科相关疾病的治疗, 其在各种实验研究及临床应用中药理作用显著, 具有一定的研究前景及开发价值。该方中的桃仁、红花、当归、川芎能活血逐瘀, 没药、五灵脂能化瘀止痛, 秦艽、羌活、地龙能祛风通络, 牛膝能引血下行, 香附能理气止痛, 甘草能调和诸药, 全方协同发挥理气活血, 起

收稿日期: 2023-10-23; 修回日期: 2024-03-23

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA1233); 甘肃省中医药研究项目(GZKP-2023-10)

作者简介: 杨云云, 住院医师, 研究方向为中医药防治骨伤科疾病, 电子信箱: 1558503092@qq.com; 陈祁青(通信作者), 主任医师, 研究方向为脊柱疾患的中西医结合临床与基础, 电子信箱: 15294181975@163.com

引用格式: 杨云云, 陈祁青, 王建伟, 等. 身痛逐瘀汤质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 科技导报, 2024, 42(21): 139-148;

doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.10.01578

到通经止痛的作用^[1-3]。本研究根据刘昌孝院士^[4]提出的中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)“五原则”基本思路、方法和研究路径,对STZYD的Q-Marker进行预测分析,以此为该方的质量控制提供参考,并为STZYD及相关制剂的研究及开发提供科学依据。

1 基于“质量传递与溯源”的Q-Marker预测分析

为促进中国传统中医药的发展,健全以《中国药典》为核心的国家标准药品体系,提高中药相关产品的质量及质量管理水平,刘昌孝团队^[5]针对相关问题于2016年提出Q-Marker新概念,明确该概念的基本条件,并在日后研究中又以“五大元素”提出了复方Q-Marker的“五原则”,以多学科整合等理论为指导明确了学科发展思路及方向,促进了中医药现代化发展^[4,6]。根据中药复方Q-Marker“五原则”,通过对相关文献的检索、整理,从而初步预测STZYD复方的Q-Marker。

以STZYD中的药物“桃仁”“红花”“当归”“川芎”“地龙”“香附”“川牛膝”“羌活”“秦艽”“五灵脂”“没药”和“甘草”为关键词,在中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine System Pharmacology, TCMSP)中检索上述关键词,结果得到该方共1392种成分,其中来源于桃仁66种、红花189种、秦艽27种、川芎189种、羌活185种、没药276种、当归125种、香附104种、川牛膝41种、甘草190种。进一步以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 为限定条件,最终筛选出230种活性成分,其中23种属于桃仁,22种属于红花,2种属于秦艽,7种属于川芎,15种属于羌活,45种属于没药,2种属于当归,18种属于香附,4种属于川牛膝,92种属于甘草。而“地龙”“五灵脂”未能从数据库检索出结果,通过参考相关文献得到地龙共有化学成分101种,活性成分59种^[7],五灵脂可有效分离出9种化学成分,如槲皮苷、原儿茶酸、4-羟基苯甲酸、穗花杉双黄酮、扁柏双黄酮、苯甲酸等^[8]。

中药成分复杂多样,饮片到药效物质基础所固有的成分会因炮制、煎煮等因素发生增减。因此,相对于单味中药的化合物鉴定,复方化合物鉴定更符合临床治疗需要。刘艳梅等^[9]首次通过超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱技术(UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS)在STZYD中共检测出151种化合物,其中黄酮类主要化合物为(羟基红花黄色素A、甘草苷),三萜皂苷类主要化合物为齐墩果酸、甘草酸,苯酞类主要化合物为藁本内酯、洋川芎内酯A、D、F、I、G、S,香豆素类主要化合物为羌活醇、紫花前胡苷,其他类化合物主要为绿原酸、马钱苷酸。王琳等^[10]利用高效液相色谱法(UPLC)对18批不同来源产地药材组成的STZYD复方进行相似度分析,发现复方中共有16个共峰,且相似度较好,并指出11种共有成分(阿魏酸、羟基红花黄色素A、甘草酸铵、蜕皮激素、苯甲酸、苦杏仁苷、马钱苷酸、龙胆苦苷、甘草苷、洋川芎内酯I、肌苷),为该方物质质量标准控制提供了科学的参考。

一般认为,绝大多数药物通过机体吸收、代谢等生物过程,最终以是否能够入血作为发挥药效的评判标准^[11]。因此,分析中药血中移行成分可以为复方Q-Marker研究提供参考依据。然而通过国内外文献数据库调研发现,目前关于STZYD的药动力学研究较少。

Wang等^[12]采用UPLC/Q-TOF-MS技术分析口服STZYD后SD大鼠眼底静脉丛采集血清样品的化学成分,共鉴定出了38种源自该方的化合物,这些化合物包括黄酮类、挥发油、有机酸和萜类化合物(例如阿魏酸、香草酸、腺苷、甘草素、藁本内酯、异欧前胡素等),并结合以往研究,这些化合物被确定来源于当归、地龙、川芎、红花、甘草等本方中的中药,提示这些入血成分可能是该方发挥药理作用的成分。Jiang等^[13]通过研究STZYD治疗类风湿关节炎的影响,分析并鉴定出了大鼠血清中59种化学成分,这些化合物包括黄酮类、苷类、香豆素类、酚类等(例如腺苷、绿原酸、龙胆苦苷、阿魏酸、芦丁、异欧前胡素、山柰酚、槲皮素、羟基红花黄色素A等)。

2 基于“成分特有性”的 Q-Marker 预测分析

2.1 红花成分特有性分析

中药红花为菊科属植物的干燥花,首次记载于《开宝本草》,该药主要包含黄酮类、生物碱类及甾醇类等成分^[14],研究表明红花黄色素 A 因其含量较高及其他植物少见,具有成分特有性^[15-16]。因此,黄酮类中的羟基红花黄色素 A 可作为红花的 Q-Marker。

2.2 桃仁成分特有性分析

中药桃仁是蔷薇科植物桃或山桃的干燥成熟种子,首次记载于《神农本草经》,含有苷类、黄酮类、挥发油及蛋白等成分^[17],苷类中的苦杏仁苷、野樱苷均为桃仁的主要入血成分,而且野樱苷具有较好的专属性^[18-19]。因此,选择苦杏仁苷和野樱苷作为桃仁的 Q-Marker。

2.3 当归成分特有性分析

中药当归为伞形科当归属植物当归的干燥根,首次记载于《神农本草经》,含有苯酞类、酚酸类及多糖类等成分^[20],苯酞类中洋川芎内酯及藁本内酯为常见化合物,其中藁本内酯含量最高,而阿魏酸又是酚酸类为代表的主要活性物质,参照既往研究表明,阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯等为当归主要特征性成分^[21-22]。因此,选择苯酞类中的藁本内酯、洋川芎内酯(A、I、H)和酚酸类中的阿魏酸作为当归的 Q-Marker。

2.4 川芎成分特有性分析

中药川芎为伞形科藁本属植物的干燥根茎,首次记载于《神农本草经》,该药主要含有生物碱类、苯酞类、酚酸类及多糖等成分^[23],其中苯酞类和酚酸类的生理活性较强^[24]。研究发现阿魏酸、洋川芎内酯(A、I、H)、阿魏酸松柏酯、藁本内酯等可作为川芎的质量参照标准^[25]。

2.5 香附成分特有性分析

中药香附为莎草科植物莎草的干燥根茎,首次记载于《名医别录》,其含有挥发油类、生物碱类及黄酮类等成分^[26]。而挥发油中以萜类为主要成分,具有多种药理作用,其中 α -香附酮、香附烯酮因其

含量较高并为该药特有成分^[27-29],因此,可以选择挥发油类中的 α -香附酮、香附烯酮作为香附的 Q-Marker。

2.6 地龙成分特有性分析

动物药地龙为钜蚓科动物参环毛蚓、通俗环毛蚓、威廉环毛蚓及栉盲环毛蚓的干燥体,首次记载于《神农本草经》,主要含有氨基酸、蛋白质、酶类、多肽类及核苷类等成分^[29-30]。既往研究发现纤溶活性蛋白、次黄嘌呤、肌苷及色氨酸等有效成分可作为地龙的 Q-marker^[31-32],但该药的化学成分专属性均不强,有待进一步研究。

2.7 川牛膝成分特有性分析

川牛膝为苋科植物川牛膝的干燥根,明代时期区分为川牛膝和怀牛膝,二者都含有甾酮类、皂苷类及多糖类等活性成分^[33]。三萜皂苷类中的齐墩果酸是主要的皂苷类成分,而甾酮类中的杯苋甾酮及其衍生物是牛膝的第二类活性成分^[34-35]。因此,齐墩果酸和杯苋甾酮及其衍生物可作为川牛膝的 Q-Marker,但后期仍需进一步深入研究不同产地牛膝成分特殊性的鉴别。

2.8 没药成分特有性分析

中药没药为橄榄科植物地丁树或哈地丁树的干燥树脂,首次记载于《药性论》,为进口药材,以挥发油、木脂素、黄酮类及甾体类等为主要成分^[36-37]。该药挥发油含量较高,而单萜和倍半萜是挥发油中的主要成分,但其成分专属性不强,包胜^[38]通过选择专属性较好的没药酮作为质量指标,为给药质量控制提供了一定的参考价值。因此,挥发油及没药酮可作为没药的 Q-Marker。

2.9 五灵脂成分特有性分析

中药五灵脂为复齿鼯鼠的干燥粪便,首次记载于《开宝本草》,其含有黄酮类、氮类及酚酸类等成分^[39]。严玉晶等^[40]通过 UPLC 指纹图谱对 22 批五灵脂药材进行评估研究,发现各批药材的化学成分相似度较高,且槲皮苷、穗花杉双黄酮、扁柏双黄酮比原儿茶酸、4-羟基苯甲酸、苯甲酸所占的特征峰峰面积高,并依据朱翔宇^[41]以酚酸类中的原儿茶酸活性成分为该药质量控制标准。因此,选择原儿茶酸、扁柏双黄酮、穗花杉双黄酮、槲皮苷、4-羟基苯

甲酸、苯甲酸作为五灵脂的 Q-Marker。但因该药在市场中来源混乱,质量参差不齐,故日后需要加大该药的基础研究。

2.10 秦艽成分特有性分析

中药秦艽为龙胆科植物秦艽、麻花秦艽、粗茎秦艽和小秦艽的干燥根,首次记载于《神农本草经》,其含有环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类及三萜类等成分^[42-43]。现代药理研究表明环烯醚萜类的中龙胆苦苷、獐芽菜苦苷及马钱苷酸等为主要药效成分^[44-45]。因此,龙胆苦苷、獐芽菜苦苷及马钱苷酸可作为秦艽的 Q-Marker。

2.11 羌活成分特有性分析

中药羌活为伞形科植物羌活和宽叶羌活的干燥根及根茎,首次记载于《神农本草经》,其含有挥发油、酚酸类、香豆素类及萜类等成分^[46-47]。研究表明羌活醇、异欧前胡素、佛手柑内酯、香叶木苷及紫花前胡苷为羌活质量的定量指标^[48-49]。因此,选择异欧前胡素、羌活醇、佛手柑内酯、香叶木苷及紫花前胡苷作为羌活的 Q-Marker。

2.12 甘草成分特有性分析

中药甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根及根茎,首次记载于《神农本草经》,其含有三萜类、香豆素类、黄酮类及多糖类等成分^[50]。研究发现三萜皂苷类中(甘草次酸和甘草酸)及黄酮类中(甘草素、异甘草素、甘草苷、异甘草苷及芹糖甘草苷)可为甘草质量的定量标准^[51-53]。因此,选择甘草次酸、甘草苷、芹糖甘草苷、甘草酸、甘草素、异甘草素及异甘草苷作为甘草的 Q-Marker。

3 基于“成分与药效关联”的 Q-Marker 预测分析

中药复方具有成分复杂、配伍灵活、治病广泛等特点,而中药有效性是治病的终极目标,因此疗效是质量标志物的核心内容,应将中药成分与药效关联。现代药理学研究表明,STZYD 有抗炎止痛、改善微循环等作用。在研究中药、中药复方中遇有成分复杂、靶点众多、作用机制不明等难点问题有待解决,而网络药理学能通过多种途径阐明药物成

分与疾病的作用关系,是当前中药研究领域具有可靠性、科学性、高效性的研究新手段^[54]。

龙水文等^[55]基于网络药理学研究发现 STZYD 治疗腰椎间盘突出症的相关物质成分为 β -谷甾醇、黄芩素、木犀草素、槲皮素、山柰酚。杜肖勋等^[56]采用网络药理学方法发现 STZYD 中的槲皮素、山柰酚及木犀草素等化合物可通过干预椎间盘退变从而缓解临床相关症状。Jiang 等^[13]通过 UPLC-Q-Exactive MS/MS 从 STZYD 分析鉴定出 59 种化学成分和 24 种血清迁移成分,其中槲皮素、山柰酚、山柰苷和异甘草素等是该方较高的活性成分。Wang 等^[12]结合血清药物化学和网络药理学分析探讨了 STZYD 抗类风湿关节炎的作用机制,发现精氨酸、腺嘌呤、尿嘧啶、阿魏酸、甘草苷、甘草素、异甘草素、番泻内酯、异欧前胡素等为治疗类风湿关节炎的主要物质基础。吴范武等^[57]利用网络药理学研究,发现 STZYD 发挥抗骨关节炎相关成分主要是山柰酚、 β -谷甾醇及槲皮素等化合物。李扬^[58]采用网络药理学方法研究 STZYD 中的槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚及黄芩素等是发挥抗骨质疏松的作用主要有效成分。张学哲^[59]采用网络药理学方法发现 STZYD 防治骨转移癌痛药效核心物质基础分别为甘草酚、芒柄花黄素、吡啶胺、异鼠李素、蛇床子素、美迪紫檀素、欧芹酮及 β -谷甾醇等化合物。

4 基于“复方配伍环境”的 Q-Marker 预测分析

中药复方是临床用药的主要形式,而药对是复方发挥功效的基础作用单元,不同的配伍、配伍比例及煎煮过程中可出现协同增效、减毒等交互作用,所以 Q-Marker 的确定,也需考虑复方配伍环境。STZYD 配伍合理、科学,复方中的桃仁、红花为君药,当归、川芎、没药、五灵脂、牛膝、香附、地龙为臣药,羌活、秦艽为佐药,甘草为使药,诸药合用,善其诸药之所长,尽其群药合方之所能,故可达活血祛瘀通痹,祛风除湿止痛之功^[60-61]。

研究发现,红花-桃仁配伍后能够提高羟基红

花黄色素 A 的含量,而随着桃仁比重加大,羟基红花黄色素 A 的亲水性降低,亲脂性增加,说明通过不同配伍有利于提高有效成分的含量及生物利用度^[62]。柴梦宇等^[63]研究了当归-川芎 7 种不同配伍比例中的 5 种有效成分含量,发现不同配比的合煎剂有效成分高于各单煎剂的含量,且当归-川芎(1:4)配比时阿魏酸、绿原酸、藁本内酯和洋川芎内酯 A、I 有效成分的含量最高,从而为该药的最佳配伍比例提供了有价值的参考。董蕊等^[64]发现炙甘草与当归在配比为 1:2 时,更有利于含黄酮类化合物(甘草苷、芦丁)的水凝胶浸润体表,进而维护细胞和组织的正常功能。刘立等^[65]通过 UHPLC-Q-TOF-MS 法对红花-当归配伍后的羟基红花黄色素 A、绿原酸等化合物的含量进行测定,红花-当归合煎剂中的羟基红花黄色素 A 和绿原酸含量高于单煎剂,结果呈显著差异,且其他化合物有的也增加,说明药对配伍后某些成分可相互作用及发生动态变化。张昕莹^[66]采用 HPLC 法测定川芎-香附不同配比、不同提取方法中 α -香附酮、阿魏酸及藁本内酯化合物含量,结果表明 3 种成分在不同条件下溶出度各有不同。而在川芎-香附配比(1:2)药动力学阿魏酸测定时,血中阿魏酸的含量较高、各个器官中均有分布,从而说明其生物利用度较高。杨凌鉴^[67]通过高效液相色谱分析方法发现川芎-香附配伍后,香附中的 α -香附酮溶出度降低,而川芎中的阿魏酸含量有所提高。同时,在大鼠病理模型中,发现香附可促进阿魏酸入血吸收并减缓其吸收代谢,从而协同提高其在体内的生物利用度。刘立等^[68]通过 HPLC 法对比分析当归-桃仁与单味药煎剂中苦杏仁苷、阿魏酸、绿原酸及咖啡酸的含量变化,发现合煎剂更有利于 4 种成分的溶出,并且可延长凝血时间、抑制血小板聚集及提高 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)清除率,为该药对临床、实验研究提供了一定参考价值。

5 基于“成分可测性”的 Q-Marker 预测分析

成分可测性也是决定中药复方 Q-Marker 的必

备条件,《中国药典》在 2020 版本中对每一种药物含量测定指标成分予以确定:红花中山柰酚不低于 0.05% 及羟基红花黄色素 A 不低于 1.0%;桃仁中苦杏仁苷不低于 1.6%;当归中阿魏酸不低于 0.05% 及挥发油不低于 0.4%;川芎中阿魏酸不少于 0.1%;川牛膝中杯苋甾酮不少于 0.03%;没药中的挥发油不低于 4.0%;秦艽中马钱苷酸和龙胆苦苷的含量均不低于 2.5%;羌活中挥发油不能少于 1.4%、异欧前胡素与羌活醇总量需在 0.40% 以上;甘草中甘草苷及甘草酸不少于 0.50%、1.0%^[69]。

朱志飞等^[70]在中药超分子“印迹模板”理论下对 STZYD 的药材、饮片、复方传递中的规律予以验证阐明,发现各实验样品质量均较稳定,且在质量传递过程中各阶段样本成分有损有增,并测量得到复方一次性稳态投料量较操作单位克数更能保证成分的均一性、稳定性。最终结果显示,45 批物质基准的出膏率在 17.2%~20.2%,药材到复方总体传递率达到 101.8%、饮片到复方总体传递率达到了 83.0%,并发现转移率较稳定的成分有(原儿茶酸、肌苷、 α -香附酮、 β -蜕皮甾酮、紫花柴胡苷、阿魏酸(川芎)),而在传递中的阿魏酸(当归)、甘草苷(甘草)以及苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、龙胆苦苷等成分含量有所降低。钱丽莎^[71]实验结果表明,STZYD 物质基准指纹图谱具有良好的相似性,15 批物质基准的平均出膏率在 16.02%,并发现阿魏酸有效成分在炮制过程中较稳定,而马钱苷酸、龙胆苦苷、羟基红花黄色素 A、甘草苷在物质基准制备过程中不稳定,其中马钱苷酸和龙胆苦苷的指标成分在物质转移率中发生由低到高的改变。

6 STZYD 的 Q-Marker 预测分析

基于以上不同原则所述,羟基红花黄色素 A、苦杏仁苷、阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内脂 A、洋川芎内脂 I、绿原酸、龙胆苦苷、马钱苷酸、异欧前胡素、羌活醇、肌苷、槲皮素、山柰酚、苯甲酸、甘草酸、甘草素、甘草苷等成分可作为 STZYD 的 Q-Marker,具体信息见表 1 和图 1。

表1 身痛逐瘀汤的质量标志物信息

序号	化学成分	分子式	CAS	分子量	来源
1	羟基红花黄色素 A	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₆	78281-02-4	612.5	①
2	苦杏仁苷	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	29883-15-6	457.4	③
3	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	1135-24-6	194.1	②④⑧⑨
4	藜本内酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	4431-01-0	190.2	②④
5	洋川芎内脂 A	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	62006-39-7	192.2	②④
6	洋川芎内脂 I	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	94596-28-8	224.2	②④
7	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	206-325-6	354.3	①⑨
8	龙胆苦苷	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	20831-76-9	356.3	⑧
9	马钱苷酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	22255-40-9	376.3	⑧
10	异欧前胡素	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	482-45-1	270.2	⑨
11	羌活醇	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	88206-46-6	354.4	⑨
12	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	58-63-9	268.2	⑩
13	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	117-39-5	302.2	①⑤⑥⑦⑧⑪
14	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	520-18-3	286.2	①③⑦⑧⑪⑫
15	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	65-85-0	122.1	⑪
16	甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.9	⑫
17	甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	578-86-9	256.2	⑫
18	甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.3	⑫

注:①红花;②当归;③杏仁;④川芎;⑤川牛膝;⑥没药;⑦香附;⑧秦艽;⑨羌活;⑩地龙;⑪五灵脂;⑫甘草。

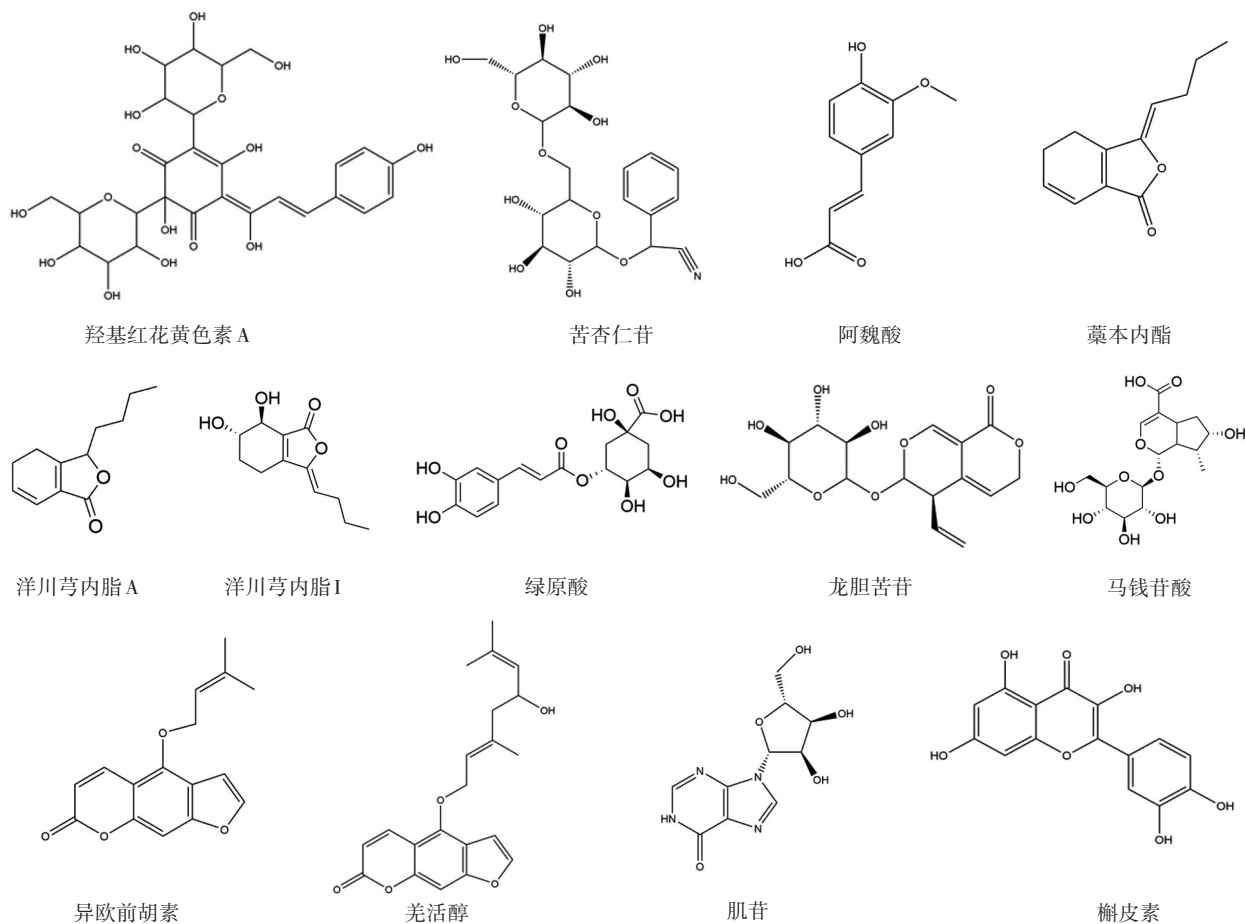


图1 身痛逐瘀汤质量标志物分子结构信息

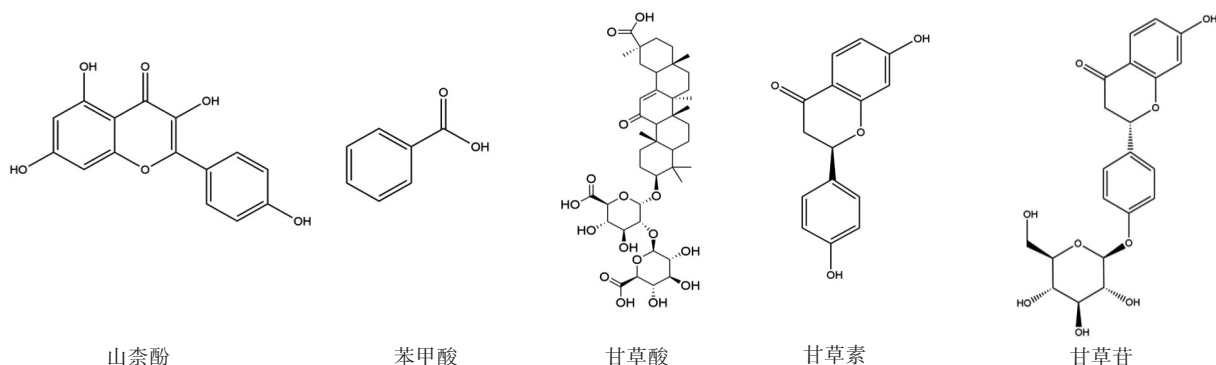


图1 身痛逐瘀汤质量标志物分子结构信息(续)

7 讨论

STZYD 作为经典名方,长期以来被广泛应用于临床上且疗效显著,但其复方成分复杂,当面对新时代的发展需要,其复方制剂的质量控制及标准是急需解决的一个关键性问题。针对古代经典名方的发展,国家倡导现代质量评价体系的建立,并重新审视复方质量控制在中药发展中的重要性,以此为中药开拓世界药物市场做好充足的准备。

自清代以来,近300年间STZYD的有效性及其安全性在治疗中均被证实。其有活血祛瘀、祛风除湿、通经止痛之功效,适用于治疗痹症有瘀血的患者。现代研究发现,STZYD化学成分丰富,这些成分具有多重效应,其含有抗炎、抗血栓及抑制细胞凋亡等作用。然而,目前尚未有STZYD的质量控制指标,若以复方中的单味药指标成分评定并不能代表中药复方的整体质量,而以中药复方的核心物质基础及其药动力学进行深入研究,将是现代传统药物开发的重点方向,也是促进中药走向世界的必经之路。

通过检索中英文数据库及TCMSP数据库对STZYD复方的物质基础进行补充,并基于复方的传递与溯源过程,以共有成分、入血成分及有效成分为基本条件,结合特有成分、复方配伍环境和可测成分对其Q-Marker进行预测分析,筛选后得到18种化合物,分别为黄酮类化合物:羟基红花黄色素A、甘草素、甘草苷、槲皮素、山柰酚;苯酚类化合物:藜芦内酯、洋川芎内脂A、洋川芎内脂I;香豆素类化合物:羌活醇、异欧前胡素;苷类化合物:苦杏

仁苷、甘草酸、肌苷、龙胆苦苷、马钱苷酸;芳香酸类化合物:阿魏酸、苯甲酸、绿原酸,这些化合物具有抗炎、抗凝血、免疫调节及镇痛等多种作用,与临床药理作用相符,故可作为该复方质量控制相关指标。但由于本研究是基于既往相关文献研究进行数据挖掘,在未来,对该方质量评价标准有待进一步深入研究加以论证。

经典名方是在长期临床实践中积累的产物,重视经典名方的开发是对中医药传统文化的继承和创新。中药复方制剂的质量控制及标准作为中医药新时代发展的关键节点,能够有效把握复方的整体质量和临床疗效,进而推动其可持续发展。目前,中药复方Q-Marker的确定仍然存在筛选体系不完善、筛选难度大等问题,进而给中医药发展带来巨大挑战。近年来,针对中医药发展相关问题,国家积极鼓励和支持经典名方的开发研究,从第一批到第二批《古代经典名方目录》的公布,表明对经典名方的研发已进入新轨道,同时刘昌孝院士针对中药发展提出了“Q-Marker”新概念,为中药、中药复方的质量控制及标准明确了研究方向。

Q-Marker的研究是单味中药、中药复方开发所需要解决的共性问题,目前正处于不断深化和拓展的阶段。随着科学技术的不断发展和研究方法的不断创新,以及Q-Marker评价理念的更新和完善,该领域的研究现状呈现出以下几个特点。(1)理论方法的不断完善:众多科研机构、高校、业界专家学者对该研究热点给予了高度的关注和重视,提出了总量统计矩理论、性-效-物三元论、多源信息融合、层次分析-熵权法等一系列有意义的理论方

法。(2) 科学技术的广泛应用:研究者利用薄层色谱、质谱、高效液相色谱、核磁共振谱等现代分析技术对中药、中药复方进行成分分析和指纹图谱建立,从中筛选出具有代表性和稳定性的化合物作为Q-Marker。(3) 多学科的加强合作:药学与药物化学、分析化学与色谱学、生物学与药理学、信息学与统计学等多学科合作,在中药、中药复方成分的提取、分离、鉴定、药效评价、药理作用、数据处理和分析等方面协同合作,从中为筛选出的Q-Marker提供科学支撑。(4) 规范化、标准化的研究:通过制定标准化的质量评价指标和方法,确立中药、中药复方Q-Marker的筛选、检测和评价标准,推动中药产业向高质量、高效益的方向发展。(5) 政策的大力支持:国家积极鼓励和支持中药的开发利用,组织相关部门和专家制定中药Q-Marker的相关标准和技术规范,明确中药质量标志物的筛选、检测和评价方法,并设立专项资金,用于支持中药Q-Marker的研究和应用。

8 结论

由于STZYD中含有的化合物复杂多样,各药材之间存在着相互作用和协同效应,且相关研究还处于起步阶段,进而导致中药复方Q-Marker在筛选过程中难度较大。以“Q-Marker”为基本原则,通过文献回顾及药材成分分析,初步筛查出适用于STZYD质量评价的潜在标志物,为后续该复方的质量控制、药效评价、现代化研究和国际化发展提供重要支持。

参考文献(References)

- [1] 丁琳, 穆姿辰, 刘欣欣, 等. 身痛逐瘀汤治疗骨关节病变的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(2): 217-222.
- [2] 李凯明, 王尚全, 李玲慧, 等. 身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症疗效与安全性的Meta分析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 490-495.
- [3] 朱志飞, 樊启猛, 刘有志, 等. 身痛逐瘀汤方证释义及其现代研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 136-140.
- [4] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [5] 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.
- [6] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [7] 吴娅丽, 马蕴楠, 李伟霞, 等. 基于网络药理学和蛋白组学的地龙抗血栓作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 76-82.
- [8] 李玲, 彭致铖, 严玉晶, 等. 多指标权重分析法结合正交试验优选醋五灵脂炮制工艺[J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2455-2461.
- [9] 刘艳梅, 刘金金, 梁慧, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS技术分析经典名方身痛逐瘀汤化学成分[J]. 中南药学, 2023, 21(5): 1240-1250.
- [10] 王琳, 蒋燕萍, 江华娟, 等. 经典名方身痛逐瘀汤物质基准UPLC指纹图谱建立及其5种成分含量测定[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 334-342.
- [11] 国锦, 高燕, 赵瀚年. 中药复方血清药理学研究方法进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1656-1658.
- [12] Wang L, Pu X L, Nie X, et al. Integrated serum pharmacology and network pharmacological analysis used to explore possible anti-rheumatoid arthritis mechanisms of the Shentong-Zhuyu decoction[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 273: 113988.
- [13] Jiang Y P, Zheng Y F, Dong Q, et al. Metabolomics combined with network pharmacology to study the mechanism of Shentong Zhuyu decoction in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 285: 114846.
- [14] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(1): 102-112.
- [15] 郭继娜, 刘圣红. 不同产地红花主要成分比较研究[J]. 特产研究, 2022, 44(4): 116-120.
- [16] 冯丹萍, 段宝忠, 夏从龙, 等. 红花化学成分的研究[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2253-2255.
- [17] 杨丽, 陈建强. 中药桃仁的研究综述[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(5): 118-121.
- [18] 张聪聪, 王长虹, 李兴佳, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS分析桃仁化学成分及快速测定苦杏仁苷和野黑樱苷的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(4): 347-355.

- [19] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [20] 冯慧敏, 李玥, 罗旭东, 等. 当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 159-166.
- [21] 吕成龙, 李会会, 史永洁, 等. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5140-5157.
- [22] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 40-47.
- [23] 张刊. 川芎化学成分及生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [24] 顾潇, 李臻阳, 商娟, 等. 天舒胶囊化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2023, 54(8): 2686-2697.
- [25] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [26] 徐秀梅, 刘文建. 香附药理作用及临床应用的进展[J]. 广东化工, 2023, 50(9): 122-123.
- [27] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5225-5234.
- [28] 王常晔, 高冬梅, 高明周, 等. 柴胡疏肝散化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 124-131.
- [29] 王艳丽, 宁宇, 丁莹. 地龙的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 86-89.
- [30] 王一彤, 王海军, 马睿鑫, 等. 地龙研究进展[J]. 神经药理学报, 2022, 12(1): 48-56.
- [31] Shang Y, Liu S Y, Liang C X, et al. An integrated strategy of chemical fingerprint and network pharmacology for the discovery of efficacy-related Q-markers of Pheretima [J]. International Journal of Analytical Chemistry, 2022, 2022: 8774913.
- [32] 李思维, 郝二伟, 杜正彩, 等. 广地龙化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(8): 2560-2571.
- [33] 滕利, 杨龙飞, 付强. 川牛膝化学成分的分离与鉴定[J]. 中药材, 2022, 45(1): 84-88.
- [34] 罗懿钊, 欧阳文, 唐代凤, 等. 牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(12): 2122-2136.
- [35] 赖鑫. 川牛膝潜在质量标志物(Q-Marker)初步筛选[D]. 雅安: 四川农业大学, 2019.
- [36] 杨宝, 徐莲莲, 陈芳有, 等. 没药化学成分及抗炎活性研究[J]. 中草药, 2023, 54(9): 2716-2721.
- [37] 刘冠科, 李思瑶, 丁丽琴, 等. 没药中倍半萜类化学成分研究[J]. 中草药, 2020, 51(13): 3372-3377.
- [38] 包胜. 天然没药的化学成分和质量评价方法研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [39] 陈莹, 聂晶, 龙小艳, 等. 五灵脂炮制前后指纹图谱及含量测定比较[J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3182-3185.
- [40] 严玉晶, 李玲, 麦贵敏, 等. UPLC指纹图谱结合化学模式识别评价不同产地五灵脂药材质量[J]. 中国现代中药, 2023, 25(10): 2072-2077.
- [41] 朱翔宇. 五灵脂化学成分与质量控制标准研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2010.
- [42] 季文静, 谢晖, 吴靳荣, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap MS/MS 法对粗茎秦艽药材不同初加工品化学成分的分析[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4641-4648.
- [43] 席琳图雅, 白璐鸣, 李树明, 等. 蒙药小秦艽花的化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(3): 57-60.
- [44] 彭美晨, 艾晓辉. 秦艽花化学成分、药理作用及其临床应用的研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1243-1249.
- [45] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 秦艽化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2718-2731.
- [46] 林立五, 时嘉敏, 王建忠, 等. 羌活的化学成分研究[J]. 华西药学杂志, 2020, 35(1): 28-31.
- [47] 郭培, 郎拥军, 张国桃. 羌活化学成分及药理活性研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2445-2459.
- [48] 张英秀, 张剑光, 哈马莫支阿木, 等. 羌活抗炎质量标志物的挖掘及资源评价[J]. 中草药, 2023, 54(2): 652-662.
- [49] 马丽梅, 杨军丽. 羌活药材的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(19): 6111-6120.
- [50] 李葆林, 麻景梅, 田宇柔, 等. 甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2438-2448.
- [51] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [52] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2660-2676.
- [53] 李欢欢, 林丽, 郭爽, 等. 基于网络药理学及定性定量

- 研究的甘草质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2680-2688.
- [54] 田赛赛, 杨健, 赵静, 等. 网络生物学在中医药研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 274-280.
- [55] 龙水文, 贾育松, 李晋玉, 等. 基于网络药理学探讨身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(17): 2421-2428.
- [56] 杜肖勋, 张超, 郝延科. 基于网络药理学的身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症作用机制研究[J]. 中医药导报, 2020, 26(15): 157-161.
- [57] 吴范武, 邵帅, 李继安, 等. 身痛逐瘀汤抗骨关节炎网络药理学研究[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2021, 23(2): 135-142, 147.
- [58] 李扬. 基于网络药理学和分子对接探讨身痛逐瘀汤治疗骨质疏松症的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [59] 张学哲. 经方、时方治疗癌痛的理法方药规律及机制探析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [60] 朱志飞, 刘有志, 樊启猛, 等. 经典名方身痛逐瘀汤小考[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 958-963.
- [61] 易腾达, 李玉丽, 梁宇, 等. 经典名方身痛逐瘀汤的古今文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 28-36.
- [62] 叶泰玮, 陶春晓, 李敏, 等. 红花与桃仁配伍对羟基红花黄色素 A 理化性质的影响[J]. 中成药, 2022, 44(12): 3896-3901.
- [63] 柴梦宇, 徐剑, 缪艳燕, 等. 不同配伍比例对当归-川芎药对中 5 个有效成分含量的影响[J]. 广东化工, 2022, 49(15): 181-184.
- [64] 董蕊, 王盼, 逯影. 炙甘草和当归黄酮类成分配伍治疗烫伤的剂型初步研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5810-5818.
- [65] 刘立, 段金殿, 唐于平. 当归-红花配伍化学成分 UH-PLC-Q-TOF-MS 分析及配伍协同增效作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 996-1000.
- [66] 张昕莹. 药对川芎-香附主要成分的提取及在大鼠体内的药代动力学研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [67] 杨凌鉴. 川芎-香附药对体内效应物质基础研究[D]. 西安: 西北大学, 2013.
- [68] 刘立, 段金殿, 唐于平, 等. 当归-桃仁药对配伍特点及其效应物质基础研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2415-2420.
- [69] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典——一部: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [70] 朱志飞, 刘有志, 吴月峰, 等. 基于超分子“印迹模板”理论分析身痛逐瘀汤基准样品的质量属性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 171-178.
- [71] 钱丽莎. 经典名方身痛逐瘀汤物质基准研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.

Predictive analysis of quality markers (Q-Marker) of shentong zhuyu decoction

YANG Yunyun^{1,2}, CHEN Qiqing^{3*}, WANG Jianwei¹, MA Dong², AN Dehao², WANG Huasheng², ZHU Bao³, TIAN Guangfang³

1. Orthopedics Department of Yanan Traditional Chinese Medicine Hospital, Yanan 716000, China

2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract By searching domestic and international databases, with shentong zhuyu decoction as the theme, and according to the "five principles" of quality markers of traditional Chinese medicines, a comprehensive predictive analysis of potential markers for the quality evaluation of shentong zhuyu decoction was carried out, and it was found that hydroxy safflower yellow pigment A, amygdalin, ferulic acid, ligustilide, ligustilide, ligusticum lactone A, ligustilide I, chlorogenic acid, Gentianoside, strychnoside, isoeuropteriside, qiangwuol, inosine, quercetin, kaempferol, benzoic acid, glycyrrhizic acid, glycyrrhizin, glycyrrhizin, and so on can be used as the quality markers of shentong zhuyu decoction, which in turn can provide important support for the subsequent quality control, medicinal efficacy evaluation, modernization research, and internationalization development of this formula.

Keywords shentong zhuyu decoction; chemical composition; pharmacological effects; quality markers; classic prescriptions ●



(责任编辑 徐丽娇)