DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.040

益母草化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析

李天爱[1],王一硕[1,2],王颖[1],张昌锋[1],鲁天爱[1],娄瑞[1]
(1.河南中医药大学药学院,河南 郑州 450046;2.河南省中药生产一体化工程技术研究中心,河南 郑州 450046)

摘要:益母草药用历史悠久,为活血调经药,主要含有生物碱、黄酮、二萜类等化学成分,具有抗氧化、抗凋亡、抗炎、镇痛等药理作用。对益母草化学成分、药理作用、临床应用及安全性评价进行总结,从植物亲缘学、传统药性与功效、成分可测性、不同产地、采收时期及不同药用部位、炮制与化学成分相关特性、药动学、现代临床用途等方面对益母草中药质量标志物(Quality marker,Q-Marker)进行预测分析,初步推测以盐酸益母草碱、盐酸水苏碱、水苏碱、益母草碱、芦丁、槲皮素、丁香酸、金丝桃苷、异槲皮苷等作为其Q-Marker,为益母草Q-Marker研究及建立系统的质控体系提供参考。

关键词:益母草;化学成分;药理作用;临床应用;安全性评价;质量标志物
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)04-0230-19

Research Progress of Chemical Composition, Pharmacological Action and Predictive Analysis of Quality Markers of Yimucao(Leonuri Herba)

LI Tian'ai[1], WANG Yishuo[1,2], WANG Ying[1], ZHANG Changfeng[1], LU Tian'ai[1], LOU Rui[1]
(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
2. Henan Province Traditional Chinese Medicine Production Integration Engineering Technology Research Center, Zhengzhou 450046, Henan, China)

Abstract: Yimucao(Leonuri Herba) has a long history of drug use as a medicine for promoting blood circulation and regulating menstrual cycle. It mainly contains alkaloids, flavonoids, diterpenes and other chemical components, and has pharmacological effects such as anti-oxidation, anti-apoptosis, anti-inflammatory and analgesic. This paper summarized the chemical composition, pharmacological action, clinical application and safety evaluation of Yimucao(Leonuri Herba). The quality marker(Q-marker) of Yimucao(Leonuri Herba) was predicted and analyzed from the aspects of plant affinity, traditional medicinal properties and efficacy, component measurability, different origin, harvesting period and different medicinal parts, processing and chemical composition related characteristics, pharmacokinetics, modern clinical use, etc. It is preliminatively speculated that leonurine hydrochloride, stachydrine hydrochloride, stachydrine, leonurine, rutin, quercetin, syringic acid, hyperoside and isoquercitrin are used as Q-markers to provide reference for the study of Q-markers and the establishment of systematic quality control system of Yimucao(Leonuri Herba).

Keywords: Yimucao(Leonuri Herba); chemical constituents; pharmacological effects; clinical application; safety evaluation; quality markers

益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt. 的新鲜或干燥地上部分[1],最早见于《神农本草经》[2],被列为上品,因其宜于妇人,所以命名为"益母草",又名茺蔚、益明、大札、坤草、九重楼、云母草等,在全国各地均有分布,其味苦、辛,性微寒,归肝、心包、膀胱经,有活血调经,利尿消肿,清热解毒之功效,临床上可用于治疗月经不调、痛经经闭、恶露不尽、水肿尿少、疮疡肿毒等症[1]。《本草纲目》中称益母草为"血家之圣药",用于治疗妇女胎前产后各种疾病[3]。《名医别录》记载"疗血逆,大热头痛心烦。"[4]《本草蒙筌》中有"去死胎,安生胎,行游血,生新血"之功效[5]。现代研究表明,益母草主要含有生物碱、黄酮、二萜类、苯乙醇苷类等化学成分,具有抗氧化、抗凋亡、抗炎、镇痛等药理作用[6]。

益母草的化学成分多样,结构复杂,不同生长年限、不同炮制工艺以及不同药材产地等对益母草的质量都会产生一定的影响[7-8],2020年版《中华人民共和国药典》仅以盐酸水苏碱和盐酸益母草碱含量作为评定益母草质量的指标[1],不能充分反映药材的整体质量。本文对益母草化学成分、药理作用、临床应用和安全性进行总结,并根据中药质量标志物(Quality marker,Q-Marker)的概念,从植物亲缘学、传统药

基金项目:河南省中医药科学研究专项(2022ZY1176);河南省科技创新杰出青年项目(184100510017)
作者简介:李天爱(2000-),女,河南信阳人,硕士在读,研究方向:中药炮制技术。
通讯作者:王一硕(1979-),男,河南长垣人,副教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中药炮制技术及药事管理。E-mail:hnzyydx18@163.com。

性与功效、成分可测性、不同产地、采收时期及不同药用部位、炮制与化学成分相关特性、药动学、现代临床用途等方面对益母草 Q - Marker 进行预测分析，为益母草建立健全科学的质量评价体系以及进一步研究提供坚实的理论基础。

1 化学成分

益母草中化学成分种类丰富，包括生物碱、黄酮、二萜类、苯乙醇苷类和酚酸、环多肽类、挥发类等其他类化学成分，生物碱类和二萜类是益母草的主要药效成分[9-10]。

1.1 生物碱类

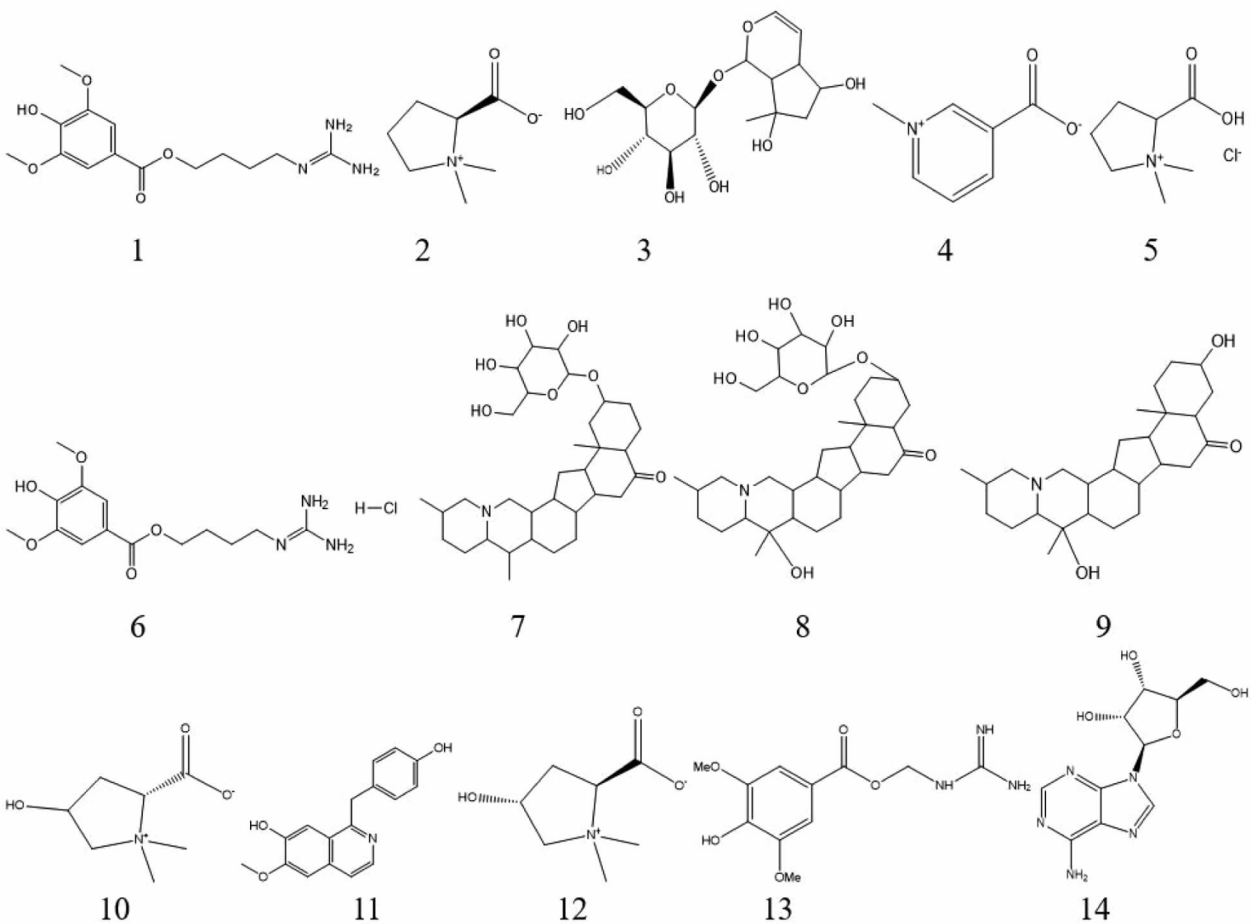
益母草中含有丰富的生物碱类化合物，具有利尿、抗血小板聚集、抗炎、抗氧化等生物活性[11]，其中盐酸水苏碱和盐酸益母草碱是药典收录的益母草含量测定指标成分，生物碱类成分和化学结构见表 1、图 1。

1.2 黄酮类

黄酮类化合物在自然界分布广泛，基本骨架为 $C_6-C_3-C_6$，其中大多数具有生物活性，是益母草的主要成分之一。目前已从益母草中分离出几十种黄酮类化合物，主要为黄酮糖苷

表 1 益母草中生物碱类成分

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
1	益母草碱	$C_{14}H_{21}N_3O_5$	[12-13]	14	Adenosine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	[18]
2	水苏碱	$C_7H_{13}NO_2$	[12-13]	15	N,N,N-trimethyl tryptophan	$C_{14}H_{18}N_2O_2$	[18]
3	益母草啶	$C_{15}H_{24}O_9$	[12]	16	Transtorine	$C_{10}H_7NO_3$	[18]
4	葫芦巴碱	$C_7H_7NO_2$	[14]	17	Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	[18]
5	盐酸水苏碱	$C_7H_{14}ClNO_2$	[1]	18	哈帕卜宁碱-N-氧化物 3-O-α-L-鼠李糖基-(1→2)-β-D-葡萄糖苷	$C_{40}H_{67}NO_{12}$	[17]
6	盐酸益母草碱	$C_{14}H_{22}ClN_3O_5$	[1]	19	哈帕卜宁碱-N-氧化物 3-O-β-D-葡萄糖基-(1→4)-β-D-葡萄糖苷	$C_{40}H_{67}NO_{13}$	[17]
7	伊贝碱苷 A	$C_{33}H_{53}NO_7$	[15]	20	N^1,N^5,N^{10}-三-对-(ZZZ)-香豆酰基亚精胺	$C_{34}H_{37}N_3O_6$	[17]
8	西贝素苷	$C_{33}H_{53}NO_8$	[15]	21	N^1,N^5,N^{10}-三-对-(EEZ)-香豆酰基亚精胺	$C_{34}H_{37}N_3O_6$	[17]
9	西贝素	$C_{27}H_{43}NO_3$	[15]				
10	左旋水苏碱	$C_7H_{13}NO_3$	[16]				
11	Juzirine	$C_{17}H_{15}NO_3$	[15]				
12	4-羟基水苏碱	$C_7H_{13}NO_3$	[16]				
13	4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酸-5-胍基戊酯	$C_{15}H_{24}N_3O_5$	[17]				



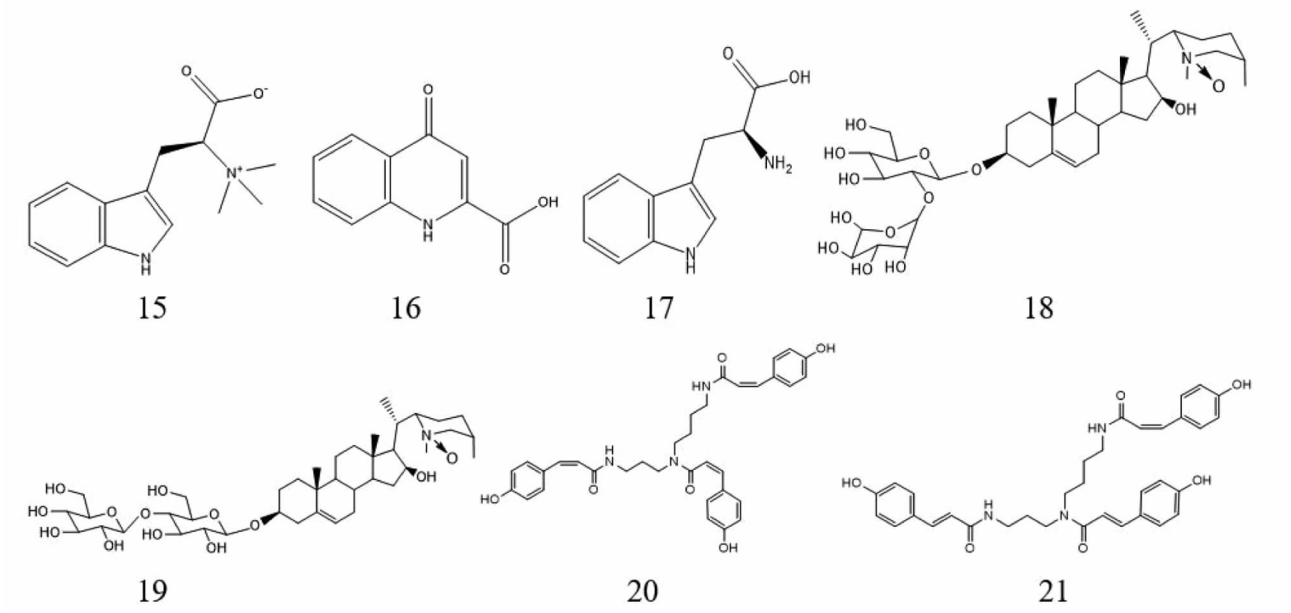


图 1 生物碱类化合物结构式

表 2 益母草中黄酮类成分

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
1	橙皮素	$C_{16}H_{14}O_6$	[14]	27	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_6$	[14]
2	3′,4′,5,5′,7 – 五甲氧基黄酮	$C_{20}H_{20}O_7$	[21]	28	Myricetin	$C_{15}H_{10}O_8$	[11]
3	汉黄芩素	$C_{16}H_{12}O_5$	[14]	29	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	[14]
4	大豆素	$C_{15}H_{10}O_4$	[21]	30	Kaempferol – 3 – O – β – D – glucopyranoside	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[21,29]
5	根皮苷	$C_{21}H_{24}O_{10}$	[22]	31	Kaempferol – 3 – O – β – D – galactopyranoside	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[26]
6	银椴苷	$C_{30}H_{26}O_{13}$	[15,23 – 24]	32	异槲皮苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	[14,25]
7	2″– 紫丁香基芦丁	$C_{36}H_{38}O_{20}$	[15]	33	金丝桃苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	[14]
8	益母草黄苷	$C_{36}H_{38}O_{20}$	[24 – 26]	34	Kaempferol – 7 – O – α – L – rhamnoside	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[12,30]
9	芫花素	$C_{16}H_{12}O_5$	[14]	35	Kaempferol – 3 – O – β – D – glucopyranoside – 7 – O – α – L – rhamnoside	$C_{27}H_{30}O_{15}$	[12]
10	芹菜素	$C_{15}H_{10}O_5$	[14,22]	36	Nicotiflorin	$C_{27}H_{30}O_{15}$	[11,14,28]
11	异鼠李素	$C_{15}H_{10}O_5$	[14]	37	Kaempferol – 3 – neohesperidoside	$C_{27}H_{30}O_{15}$	[21]
12	槲皮苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[25]	38	Kaempferol – 3 – O – β – robinobioside	$C_{27}H_{30}O_{15}$	[12,26]
13	华良姜素	$C_{17}H_{14}O_6$	[27]	39	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	[12,14]
14	牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[16]	40	Quercetin – 3 – O – robinoside	$C_{15}H_{10}O_7$	[11,21]
15	异牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[16]	41	Quercitrin – 3 – robinobioside	$C_{27}H_{30}O_{16}$	[11,26]
16	蒙花苷	$C_{28}H_{32}O_{14}$	[11,17]	42	Apigenin – 7 – O – β – D – glucopyranoside	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[11,21,25 – 26]
17	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	[11]	43	Apigenin – 7 – neohesperidoside	$C_{27}H_{30}O_{14}$	[25]
18	羟基芫花素	$C_{16}H_{12}O_6$	[11]	44	Apigenin – 5 – O – glucoside	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[25]
19	斯皮诺素	$C_{28}H_{32}O_{15}$	[11,17]	45	Isorhamnetin – 3 – O – β – D – glucoside	$C_{22}H_{22}O_{12}$	[28]
20	刺槐素	$C_{36}H_{39}O_{19}$	[28]	46	Quercetin – 3 – neohesperidoside	$C_{27}H_{30}O_{16}$	[12,25]
21	益母草皂苷 A	$C_{36}H_{39}O_{19}$	[15]	47	Quercetin – 7 – O – glucoside	$C_{21}H_{20}O_{12}$	[25]
22	益母草皂苷 B	$C_{36}H_{39}O_{19}$	[15]	48	Apigenin – 4′– O – glucoside	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[25]
23	益母草皂苷 C	$C_{36}H_{38}O_{19}$	[15]	49	Kaempferol – 3 – O – (6″– O – cis – p – coumaroyl) – β – D – glucopyranoside	$C_{30}H_{26}O_{13}$	[23]
24	益母草皂苷 D	$C_{36}H_{38}O_{19}$	[15]				
25	益母草皂苷 E	$C_{36}H_{38}O_{20}$	[15]				
26	Quercetin 3 – O – (3 – O – syringoyl – α – L – rhamnopyranosyl) – (1 – 6) – β – D – glucopyranoside	$C_{36}H_{38}O_{20}$	[12]				

及其苷元[19 – 20]，用于抗氧化、抑菌、抗炎、保护子宫和心脑血管系统[6]，黄酮类成分信息和结构如表 2、图 2 所示。

1.3 二萜类

益母草中含有数量最多的化合物是二萜类化合物，具有抗炎、降血压、强心、抑菌、免疫调节等药理作用，主要为半日花烷型二萜[31]，一共有 3 种类型，C – 9 侧链链状型是 C – 9 位的侧链为链状(1 ~ 7)；呋喃环型包括在 C – 9 侧链末端形成五元内酯环的呋喃内酯环结构的二萜和侧链末端为呋喃环或者是四氢呋喃环的二萜类(8 ~ 27)；双螺环型二萜主要特点是 C – 9 和 C – 13 为 2 个螺原子，这两个键位环合成醚，构成五元环氧，

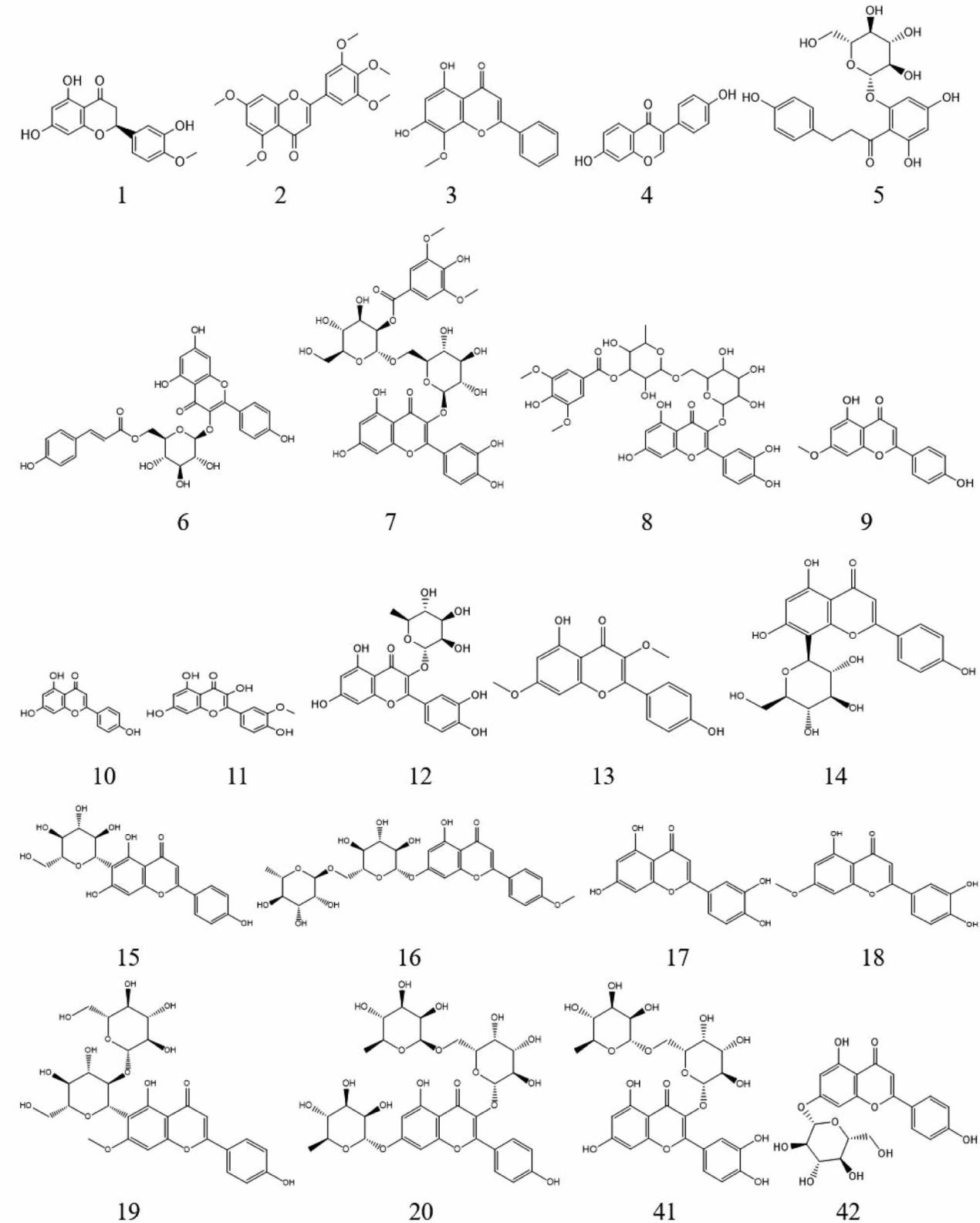
C-15 和 C-16 也通过氧桥相连形成 9,13;15,16-双环氧片段的双螺环结构(28~93);随着研究的深入,其他结构类型的二萜(94~97)也逐渐从益母草中发现,如表 3、图 3。

1.4 苯乙醇苷类

从益母草中提取分离出的苯乙醇类大概有十几种,药理研究表明,苯乙醇苷类化合物具有抗菌、抑制血小板等活性,如表 4、图 4。

1.5 其他成分

益母草中还包含酚酸类、三萜类、环烯醚萜类、环多肽类、挥发油、香豆素类、木脂素类、多糖类、微量元素以及其他化合物[28]。酚酸类化合物主要有丁香酸、阿魏酸、对羟基苯甲酸、咖啡酸等[26]。ZHENG Y Q 等[37]首次从益母草中分离得到一



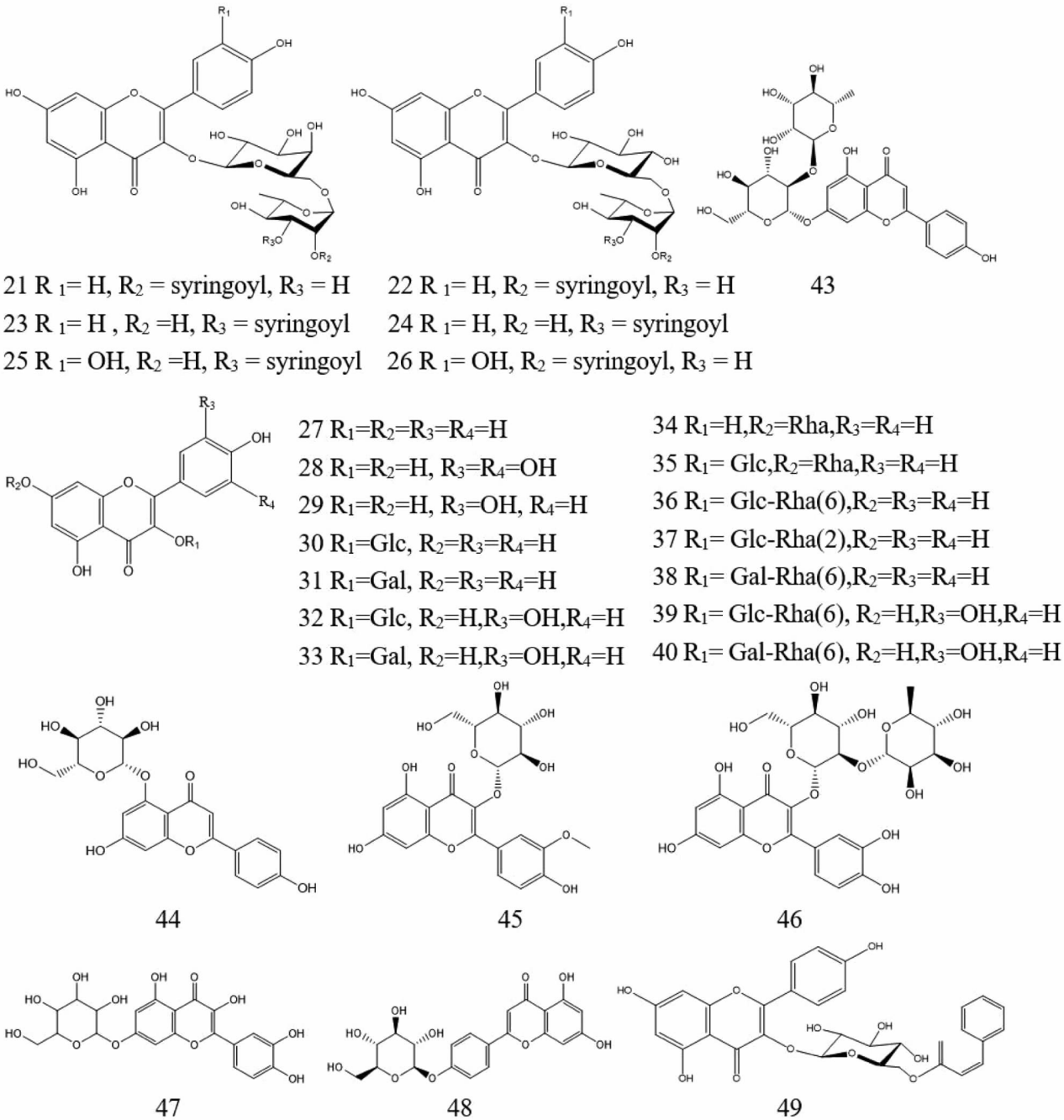


图 2 黄酮类化合物结构式

种螺环三萜类化合物 Phlomistetraol B。TASDEMIR D 等[38]从益母草中分离得到 3 个环烯醚萜苷类化合物，分别为 6 - O - acetylajugol、ajugoside、7,8 - epoxy - 8 - epi - loganic acid；环形多肽类化合物分子量较大；挥发油含量较少，主要为(－) - α - 蒎烯、β - 石竹烯等[23]；香豆素和木脂素类成分主要有佛手柑内酯、花椒毒素、(－) - 戈米辛 Ki、二甲基戈米辛 J[31,39]；微量元素有 Fe、Mn、Zn、Rb 等[40]；从益母草中还分离得到布卢竹柏醇 A、豆甾醇、地黄苷等其他化合物[25]。

2 药理作用

2.1 抗氧化

内源性活性氧(reactive oxygen species，ROS)在人体中发挥着重要作用，但 ROS 过量会导致氧化应激，使体内的氧化还原反应失衡，从而引起氧化损伤，破坏膜完整性或导致细胞死亡，诱导机体出现一系列疾病，如肿瘤、炎症、心脑血管病、认知能力和免疫系统下降等。彭芳等[27]对益母草的化学成分进行分离纯化并对其抗氧化活性进行筛选验证，发现从益母草中分离出来的良姜素能够很好地清除自由基阳离子 2,2′ - 联氮 - 双 - 3 - 乙基苯并噻唑啉 - 6 - 磺酸二铵盐(2,2′- azino - di(3 - ethylbenzothiazoline - 6 - sulfonic acid) ammonium salt，ABTS)和自由基 1,1 - 二苯基 - 2 - 三硝基苯肼(1,1 - diphenyl - 2 - picrylhydrazyl，DPPH)，表明益母草具有较强的抗氧化作用。益母草提取物益母草碱作为一种抗氧化剂在治疗和保健领域被广泛研究，它能够通过抗氧化作用和线粒体功能减轻大脑动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion，MCAO)或

表 3 益母草中二萜类成分

编号	化合物	分子式	文献
1	(-)-3α-Acetoxy-6β-hydroxy-15,16-dinorlabd-8(9)-ene-13-yne-7-one	$C_{20}H_{28}O_4$	[32]
2	Leoheteronin D	$C_{20}H_{36}O_2$	[32]
3	Villenol	$C_{20}H_{34}O_2$	[16,32]
4	Leoheteronin F	$C_{20}H_{34}O_3$	[32]
5	Sibiricinone B	$C_{20}H_{28}O_5$	[12]
6	Sibiricinone C	$C_{21}H_{32}O_6$	[12]
7	Sibiricinone A	$C_{20}H_{30}O_6$	[33]
8	15,16-Epoxy-3α-hydroxylabda-8,13(16),14-trien-7-one	$C_{20}H_{28}O_3$	[15,32]
9	Leoheteronin C	$C_{20}H_{28}O_4$	[32]
10	Leoheteronin B	$C_{20}H_{28}O_3$	[32-33]
11	Hispanone	$C_{20}H_{28}O_2$	[32-33]
12	Leoheteronin A	$C_{20}H_{28}O_3$	[32]
13	Leojaponin	$C_{20}H_{26}O_3$	[32]
14	15-Methoxyleoheteronin B	$C_{21}H_{30}O_4$	[32-33]
15	Hispanolone	$C_{20}H_{30}O_3$	[32]
16	Leoheteronin E	$C_{20}H_{29}O_4$	[32]
17	Heteronone B	$C_{20}H_{30}O_4$	[32-33]
18	Leoheterin	$C_{20}H_{30}O_4$	[32-33]
19	Leonotinin	$C_{20}H_{26}O_5$	[12]
20	Isoleosibirin	$C_{24}H_{34}O_8$	[16,32]
21	Leopersin E	$C_{22}H_{28}O_7$	[25]
22	Leonotin	$C_{20}H_{28}O_5$	[12]
23	Dubiin	$C_{22}H_{30}O_6$	[12]
24	Nepetaefuran	$C_{22}H_{28}O_6$	[12]
25	Leosibirone A	$C_{25}H_{38}O_8$	[15]
26	Galeopsin	$C_{22}H_{32}O_5$	[26,33]
27	Leopersin G	$C_{20}H_{30}O_4$	[32]
28	Prehispanolone	$C_{20}H_{30}O_3$	[32]
29	Iso-preleoheterin	$C_{20}H_{30}O_4$	[32]
30	Preleoheterin	$C_{20}H_{30}O_4$	[32]
31	Sibiricinone E	$C_{21}H_{34}O_5$	[12]
32	16-Oxo-leoheteronone A	$C_{23}H_{34}O_7$	[32-33]
33	13-Epi-preleoheterin	$C_{20}H_{30}O_4$	[32]
34	14,15-Dihydroprehispanolone	$C_{20}H_{32}O_3$	[32]
35	Leoheteronone B	$C_{20}H_{32}O_4$	[32]
36	15-Epileoheteronone B	$C_{20}H_{32}O_4$	[32]
37	Leopersin B	$C_{22}H_{34}O_6$	[32]
38	15-Epileopersin B	$C_{22}H_{34}O_6$	[32]
39	Leoheteronone A	$C_{23}H_{36}O_6$	[32]
40	Leopersin J	$C_{20}H_{32}O_5$	[32]
41	15-Epi-leopersin J	$C_{20}H_{32}O_5$	[32]
42	Leoheteronone C	$C_{23}H_{36}O_6$	[32]
43	Leoheteronone D	$C_{20}H_{32}O_4$	[32]
44	15-Epileoheteronone D	$C_{20}H_{32}O_4$	[32]
45	Leoheteronone E	$C_{22}H_{34}O_6$	[32]
46	15-Epileoheteronone E	$C_{22}H_{34}O_6$	[32]
47	Leosibirinone A	$C_{25}H_{38}O_8$	[32]
48	Leopersin C	$C_{20}H_{32}O_5$	[32]
49	15-Epi-leopersin C	$C_{20}H_{32}O_5$	[32]
50	(-)-(3R,5S,7R,8R,9R,10S,13R,15R)-3-Acetoxy-7-hydroxy-15-ethoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one	$C_{24}H_{38}O_7$	[26,32]
51	(-)-(5S,7R,8R,9R,10S,13R,15R)-7-Hydroxy-15-ethoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one	$C_{22}H_{36}O_5$	[26,32]
52	3α-Acetoxy-15-O-methylleopersin C	$C_{23}H_{36}O_7$	[32]
53	(-)-(5S,7R,8R,9R,10S,13S,15S)-7-Hydroxy-15-methoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one	$C_{23}H_{36}O_7$	[26,32]
54	(3α,7β,9α,15β)-9,13:15,16-Diepoxy-15-ethoxy-3,7-dihydroxylabdan-6-one	$C_{22}H_{36}O_6$	[15,32]
55	(3α,7β,9α,15α)-9,13:15,16-Diepoxy-15-ethoxy-3,7-dihydroxylabdan-6-one	$C_{22}H_{36}O_6$	[15,32]
56	(3α,7β,9α,15α)-3-Acetyloxy-9α,13:15,16-diepoxy-15-ethoxy-7-hydroxylabdan-6-one	$C_{24}H_{38}O_7$	[15,32]
57	(-)-(3R,5S,7R,8R,9R,10S,13S,15S)-3-Acetoxy-7-hydroxy-15-methoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one	$C_{23}H_{36}O_7$	[32]
58	(3α,7β,9α,15β)-3-Acetyloxy-9,13:15,16-diepoxy-15-ethoxy-7-hydroxylabdan-6-one	$C_{24}H_{38}O_7$	[15,26,32]
59	Leosibirone B	$C_{22}H_{34}O_7$	[32]
60	15-Epi-leosibirone B	$C_{22}H_{34}O_7$	[32]
61	(3α,7β,9α,15α)-3-Acetyloxy-9,13:15,16-diepoxy-7-hydroxy-15-methoxylabdan-6-one	$C_{23}H_{36}O_7$	[15,32]
62	(-)-(5S,7R,8R,9R,10S,13S,15S)-7-Hydroxy-15-ethoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one.	$C_{21}H_{34}O_5$	[26]
63	(+)-(5S,7R,8R,9R,10S,13R,15R)-7-Hydroxy-15-ethoxy-9,13;15,16-diepoxylabdan-6-one	$C_{22}H_{36}O_5$	[26]
64	Leopersin A	$C_{22}H_{32}O_6$	[34]
65	Leopersin Q	$C_{20}H_{32}O_6$	[25]
66	15-Epi-leopersin Q	$C_{20}H_{32}O_6$	[25]
67	Leopersin O	$C_{20}H_{32}O_6$	[25]
68	15-Epi-leopersin O	$C_{20}H_{32}O_6$	[25]
69	Leopersin N	$C_{23}H_{32}O_8$	[25]
70	Leocardin	$C_{22}H_{31}O_8$	[25]
71	8-Deaceoxyleopersin A	$C_{20}H_{30}O_5$	[25]
72	Leopersin H	$C_{20}H_{30}O_6$	[25]
73	Leopersin K	$C_{20}H_{30}O_5$	[25]
74	Leopersin M	$C_{22}H_{32}O_7$	[25]
75	Leopersin D	$C_{20}H_{30}O_5$	[25]
76	Leopersin P	$C_{20}H_{30}O_6$	[25]
77	Leopersin I	$C_{22}H_{28}O_8$	[25]
78	13-Hydroxxy ballonigrinolide	$C_{20}H_{26}O_6$	[25,29]
79	Leonubiastrin	$C_{23}H_{28}O_7$	[25]
80	(3α,7β,9α,15α)-3-Acetyloxy-9,13:15,16-diepoxy-15-ethoxy-7-hydroxylabdan-6-one	$C_{24}H_{38}O_7$	[35]
81	Pregaleopsin	$C_{22}H_{32}O_5$	[29]

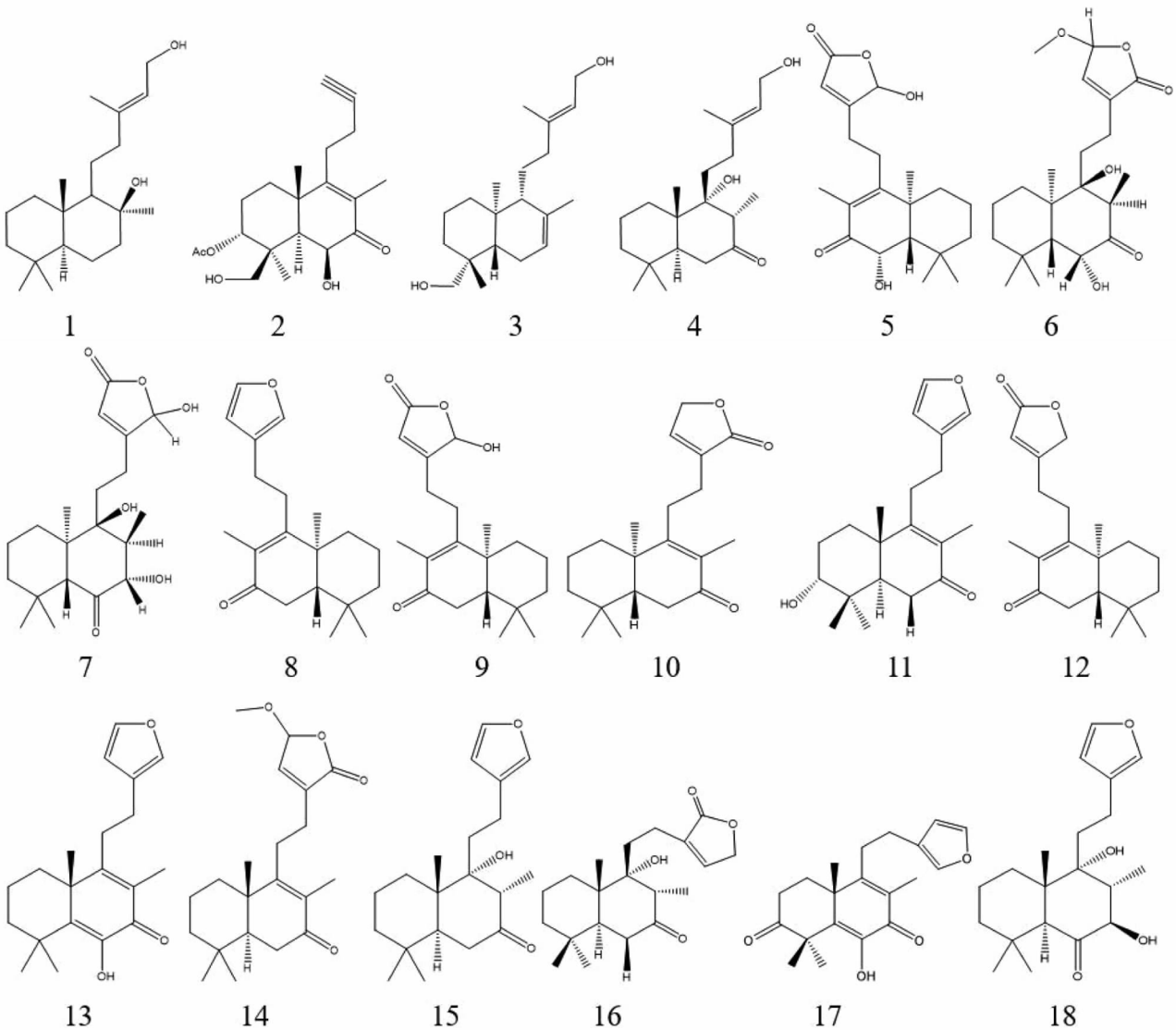
续表 3 益母草中二萜类成分

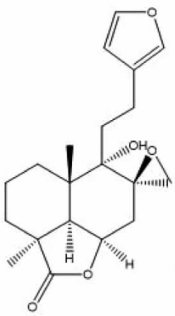
编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
82	3α - Acetoxy - 15 - epileoheteronone E	$C_{24}H_{36}O_8$	[12]	89	3α - Acetoxyleoheteronone E	$C_{24}H_{36}O_8$	[12]
83	(+) - (5S, 7R, 8R, 9R, 10S, 13S, 15R) - 7 - Hydroxy - 15 - methoxy - 9, 13;15,16 - diepoxylabdan - 6,16 - dione	$C_{21}H_{32}O_6$	[26,32]	90	3α - Acetoxyleoheteronone C	$C_{25}H_{38}O_8$	[12]
				91	Sibiricinone D	$C_{21}H_{34}O_5$	[12]
				92	Leosibiricin	$C_{22}H_{28}O_7$	[16]
84	15 - Epi - sibiricinone D	$C_{21}H_{34}O_5$	[12]	93	Leopersin L	$C_{20}H_{30}O_5$	[25]
85	15 - Epi - sibiricinone E	$C_{21}H_{34}O_5$	[12]	94	Leonuketal	$C_{22}H_{34}O_7$	[26,32]
86	Preleosibirone A	$C_{22}H_{32}O_6$	[12]	95	Isoleojaponin	$C_{20}H_{26}O_3$	[32]
87	13 - Epi - preleosibirone A	$C_{22}H_{32}O_6$	[12]	96	(13E) - Labda - 7,13 - dien - 15 - ol	$C_{20}H_{34}O$	[33]
88	Isopreleosibirone A	$C_{22}H_{32}O_6$	[12]	97	(+) - Copalol	$C_{20}H_{34}O$	[33]

大脑中动脉闭塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion,MCAO/R)模型大鼠的氧化应激[41-42];梁绍兰等[43]发现益母草的提取物多糖成分能够清除超氧阴离子 O_2^- · 和自由基 · OH,清除率会随着多糖浓度的增加而提高,说明益母草具有抗氧化活性且强度与多糖浓度成正比。何梦杰等[44]发现益母草 95% 的乙醇提取液比蒸馏水提取液清除 DDPH 自由基的能力更强,当益母草和鸡血藤配比为 1∶3 时该能力达到最高,说明益母草具有抗氧化活性,且与药物按照不同比例配伍具有协同效应。

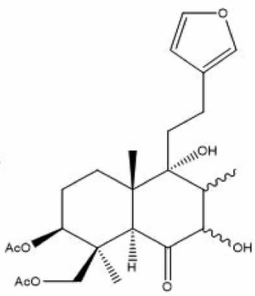
2.2 抗凋亡

细胞凋亡是一种由基因控制的自主、程序性的死亡方式,属于自然生理过程,一般不触发患者身体的炎症反应[6]。樊飞等[45]使用酶联免疫吸附测定法发现从益母草中提取出的益母草碱可干预由高糖诱导导致的海马神经 HT-22 细胞损伤,降低病变细胞中白细胞介素 -1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor α,TNF-α)和白细胞

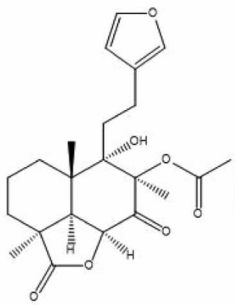




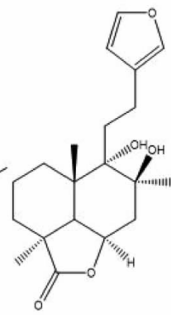
19



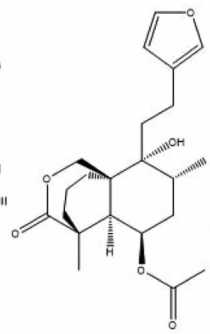
20



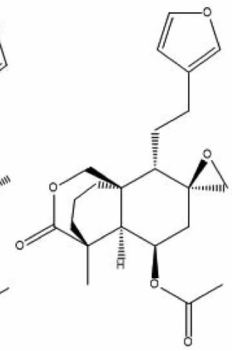
21



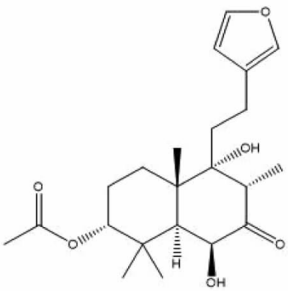
22



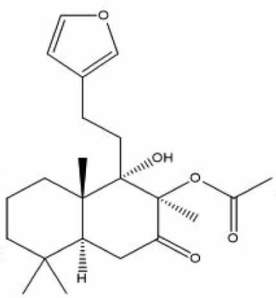
23



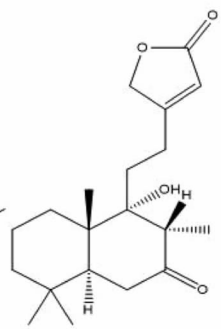
24



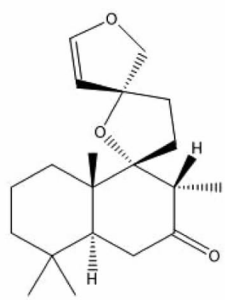
25



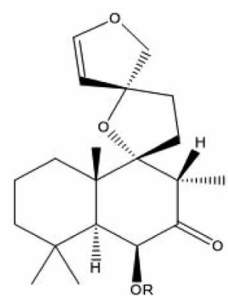
26



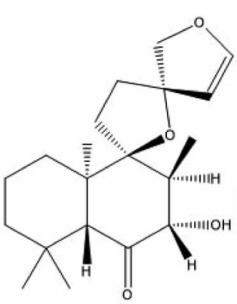
27



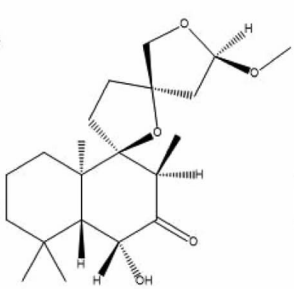
28



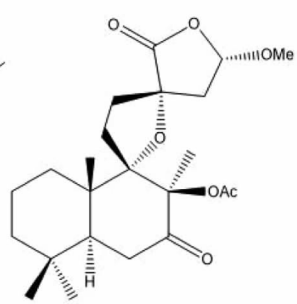
29



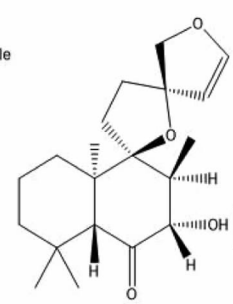
30



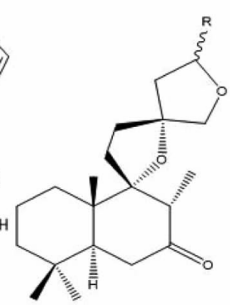
31



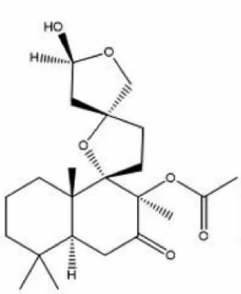
32



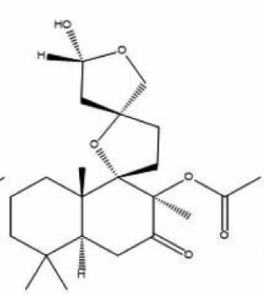
33



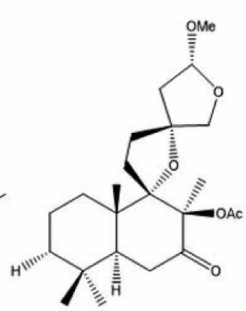
34 R=H
35 R=β-OH
36 R=α-OH



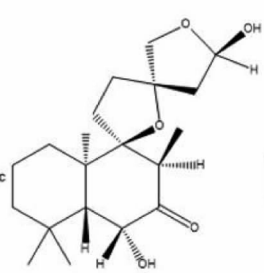
37



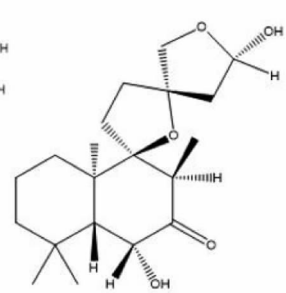
38



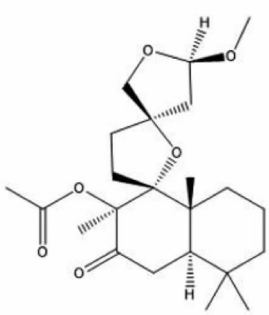
39



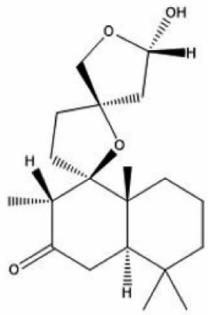
40



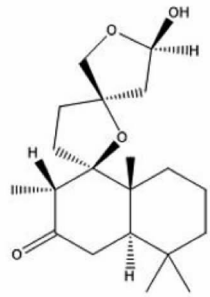
41



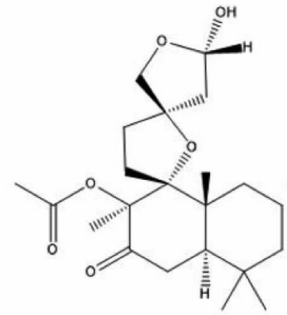
42



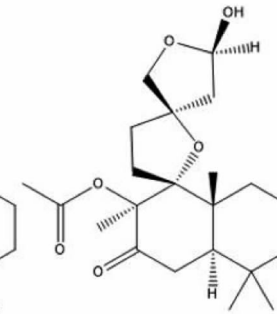
43



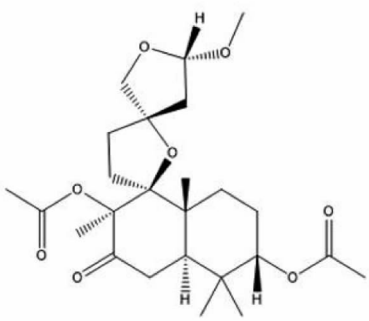
44



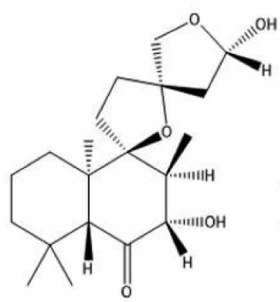
45



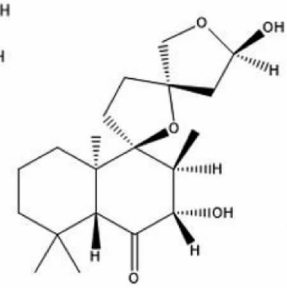
46



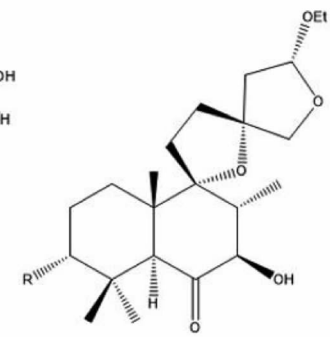
47



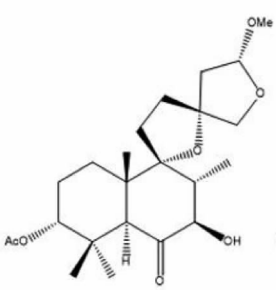
48



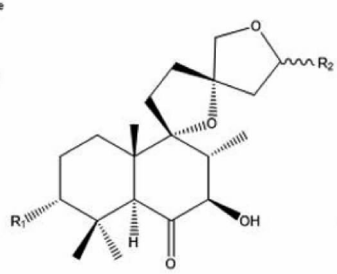
49



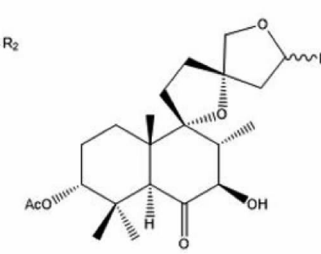
50 R=OAc 51 R=H



52

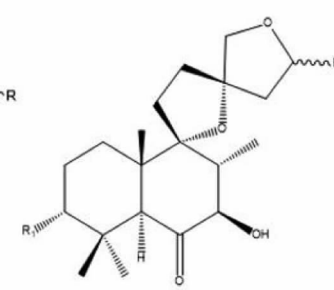


53 R_1=H,R_2=β-OMe
54 R_1=OH,R_2=β-OEt
55 R_1=OH,R_2=α-OEt

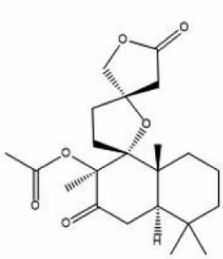


56 R=α-OEt 57 R=β-OMe 58 R=β-OEt

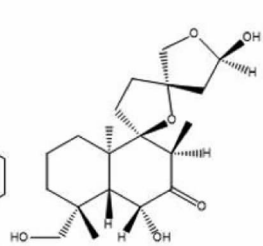
59 R=α-OH 60 R=β-OH 61 R=α-OMe



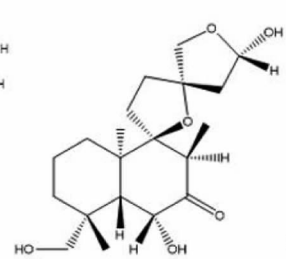
62 R_1=H,R_2=β-OMe
63 R_1=H,R_2=α-OEt



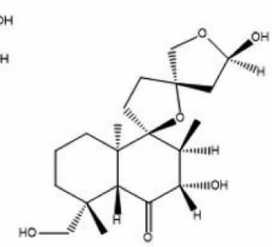
64



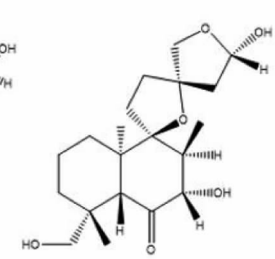
65



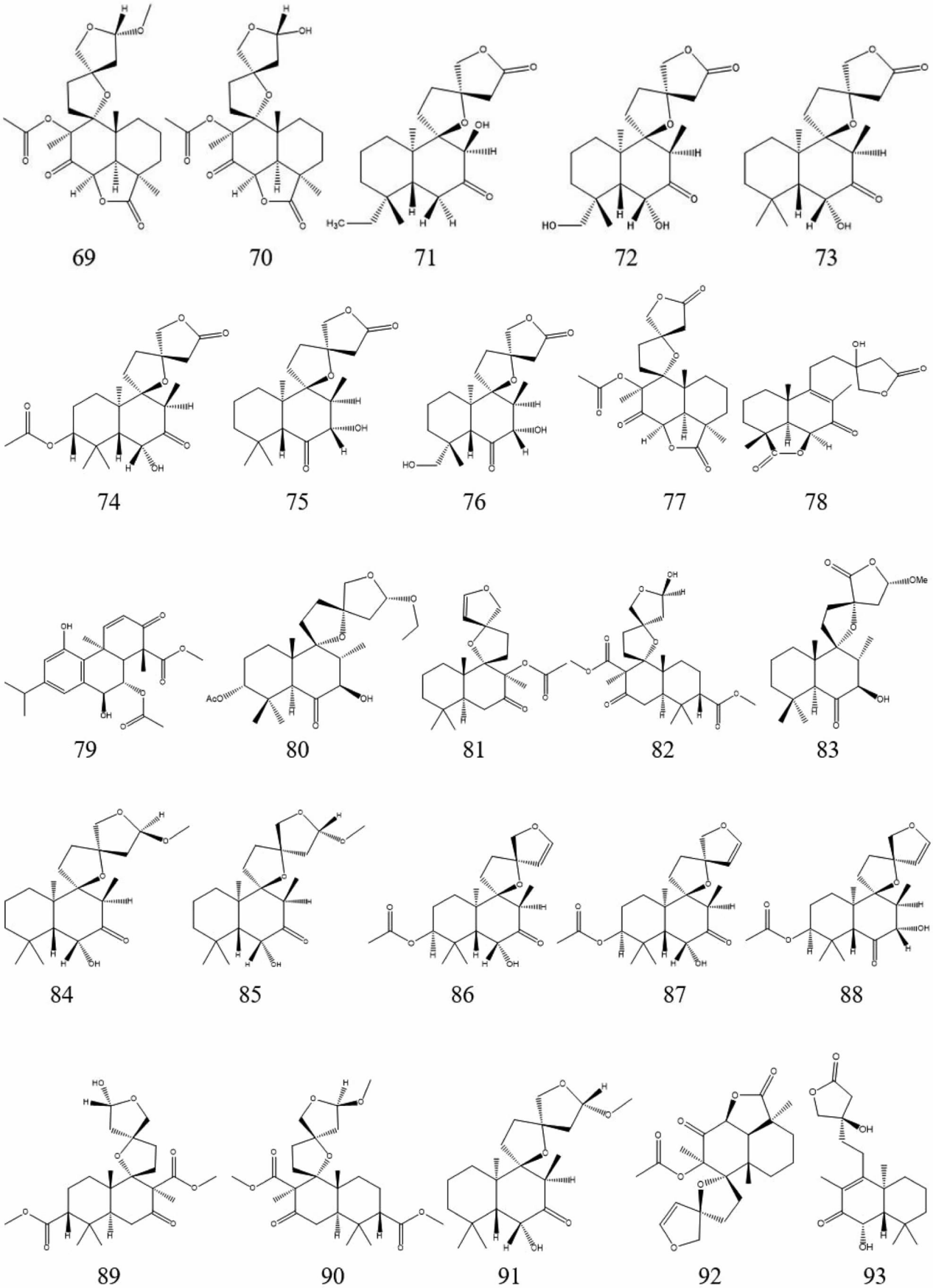
66



67



68


69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93

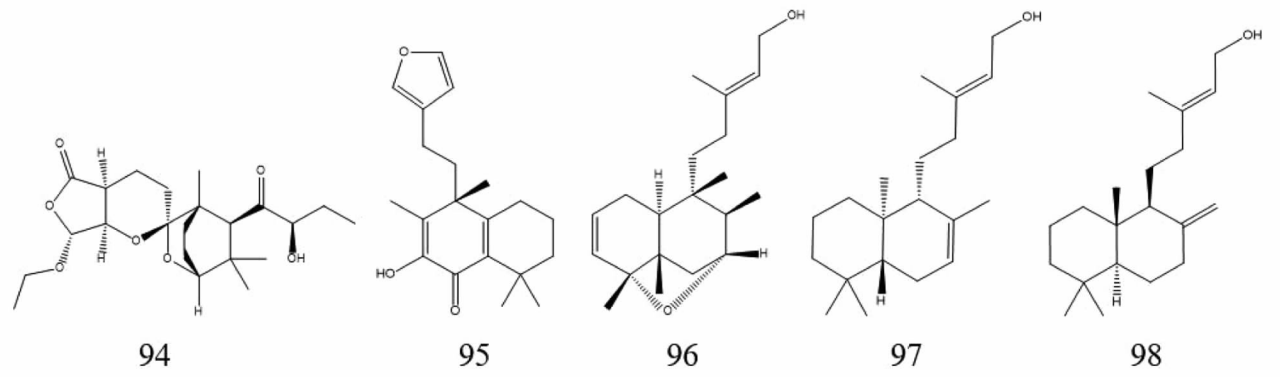


图 3 二萜类化合物结构式

表 4 益母草中苯乙醇苷类成分

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
1	Isolavandulifolioside	$C_{34}H_{44}O_{19}$	[26]	13	Tyrosol	$C_8H_{10}O_2$	[26]
2	Lavandulifolioside	$C_{34}H_{44}O_{19}$	[26]	14	2 - (2 - Hydroxyethyl) - 4 - methoxy-benzoic acid	$C_{10}H_{12}O_4$	[26]
3	Leonoside A	$C_{35}H_{46}O_{19}$	[25,29]	15	Leucosceptoside A	$C_{30}H_{38}O_{15}$	[29]
4	Leonoside B	$C_{36}H_{48}O_{19}$	[25,29]	16	Eugenyl β - rutinoside	$C_{12}H_{32}O_{11}$	[29]
5	Leonoside C	$C_{34}H_{44}O_{20}$	[26]	17	Verbascoside	$C_{29}H_{36}O_{15}$	[14,16,26,28]
6	Leonoside D	$C_{34}H_{44}O_{20}$	[26]	18	2 - (3,4 - Dihydroxyphenethy) - O - α - L - arabinopyranosyl - (1→2) - α - L - rhamnopyranosyl - (1→3) - 6 - O - β - D - glucopyranoside	$C_{43}H_{62}O_{19}$	[28,36]
7	Leonoside E	$C_{26}H_{40}O_{16}$	[26]				
8	LeonosideF	$C_{27}H_{42}O_7$	[26]				
9	Cistanoside E	$C_{20}H_{32}O_{16}$	[26]				
10	Isoacteoside	$C_{29}H_{36}O_{15}$	[26]				
11	Tyrosol - 8 - O - β - D - glucopyranoside	$C_{14}H_{20}O_7$	[26]				
12	Phenethyl - O - α - L - arabinopyranosyl - (1→6) - β - D - glucopyranoside	$C_{19}H_{28}O_9$	[26]				

介素 - 6(interleukin - 6,IL - 6)水平,免疫印迹分析实验发现益母草碱可以降低病变细胞中凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 - 3 (cysteinyl aspartate specific proteinase - 3,Caspase - 3)、Bcl - 2 相关 X 蛋白(Bcl - 2 associated protein,Bax)的表达,升高抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 - 2(B - cell lymghoma,Bcl - 2)的表达,提高脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)的表达,进而抑制 HT - 22 凋亡、防止神经元损伤死亡、修复神经元。FU H 等[46]发现在神经认知障碍的体外细胞模型中,益母草中的水苏碱能够抑制 β - 淀粉样蛋白 25 - 35 (amyloid β - protein 25 - 35,Aβ25 - 35)诱导的大鼠嗜铬细胞瘤(rat adrenal pheochromocytoma,PC12)细胞凋亡。

2.3 抗炎、镇痛

炎症是人体组织受到致病因素影响时发生的保护性防御反应,是一种正常的免疫反应,但不及时制止可能就会造成机体损伤或发展为慢性炎症。研究发现,从益母草中分离的益母草碱、二萜类具有抗炎活性[47-48],而机体的炎症反应常常也伴随着疼痛,除抗炎外,益母草还能通过多成分、多靶点、多途径协同作用来减轻产后出现腹痛的症状,表现出镇痛作用[49]。李艳等[50]从神经炎症的角度探讨益母草抗脑缺血再灌注损伤神经炎症的药效机制,发现从益母草中提取出的总生物碱能降低病变细胞中 IL - 6、IL - 1β、TNF - α 水平,降低脑组织中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)阳性细胞数,表明益母草能够降低血清炎症水平及脑组织神经炎症,促进细胞修复,改善脑缺血再灌注炎症损伤。尚琨[51]利用脂多糖(lipopolysac - charide,LPS)和多种炎症小体激活剂诱导的巨噬细胞炎症焦亡模型和小鼠关节炎模型来探究益母草的抗炎作用及机制,发现益母草可以通过上调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammlian target of rapamycin,mTOR)水平调节相关蛋白磷酸化介导的自噬来抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD - like receptor protein3,NLRP3)炎症小体的激活,表现出抗炎作用。王丽娟等[52]用小鼠热板法发现益母草可延长小鼠对热刺激的痛阈值,用化学刺激法发现益母草能够减少小鼠扭体次数,抑制二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀和角叉菜胶致大鼠足跖肿胀,表明益母草具有显著的镇痛抗炎作用。

2.4 治疗心脑血管类疾病作用

益母草能够治疗多种心血管以及脑血管类疾病,保护心肌细胞,调节血压、血脂和血液流变性[53]。

2.4.1 心肌保护 益母草能够保护心肌细胞结构和功能。丁晓丽等[54]构建的压力负荷型心肌肥厚模型大鼠左心室收缩压(left ventricular systolic pressure,LVSP)和左心室舒张末压(left ventricular end - diastolic pressure,LVEDP)升高,左心室压最大增减速率(maximum increase and decrease in left ventricular pressure,± dp/dt. max)降低,心脏质量指数(heart weight index,HWI)和左室质量指数(left ventricular mass index,LVWI)均升高,肾素 - 血管紧张素系统中的血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)、血管紧张素Ⅱ1 型受体(angiotensin Ⅱ type 1receptor,AT1R)、钙离子(Ca^{2+})升高,对模型大鼠灌胃益母草碱后,LVSP、LVEDP 降低,± dp/dt. max 升高,HWI、LVWI、AngⅡ、

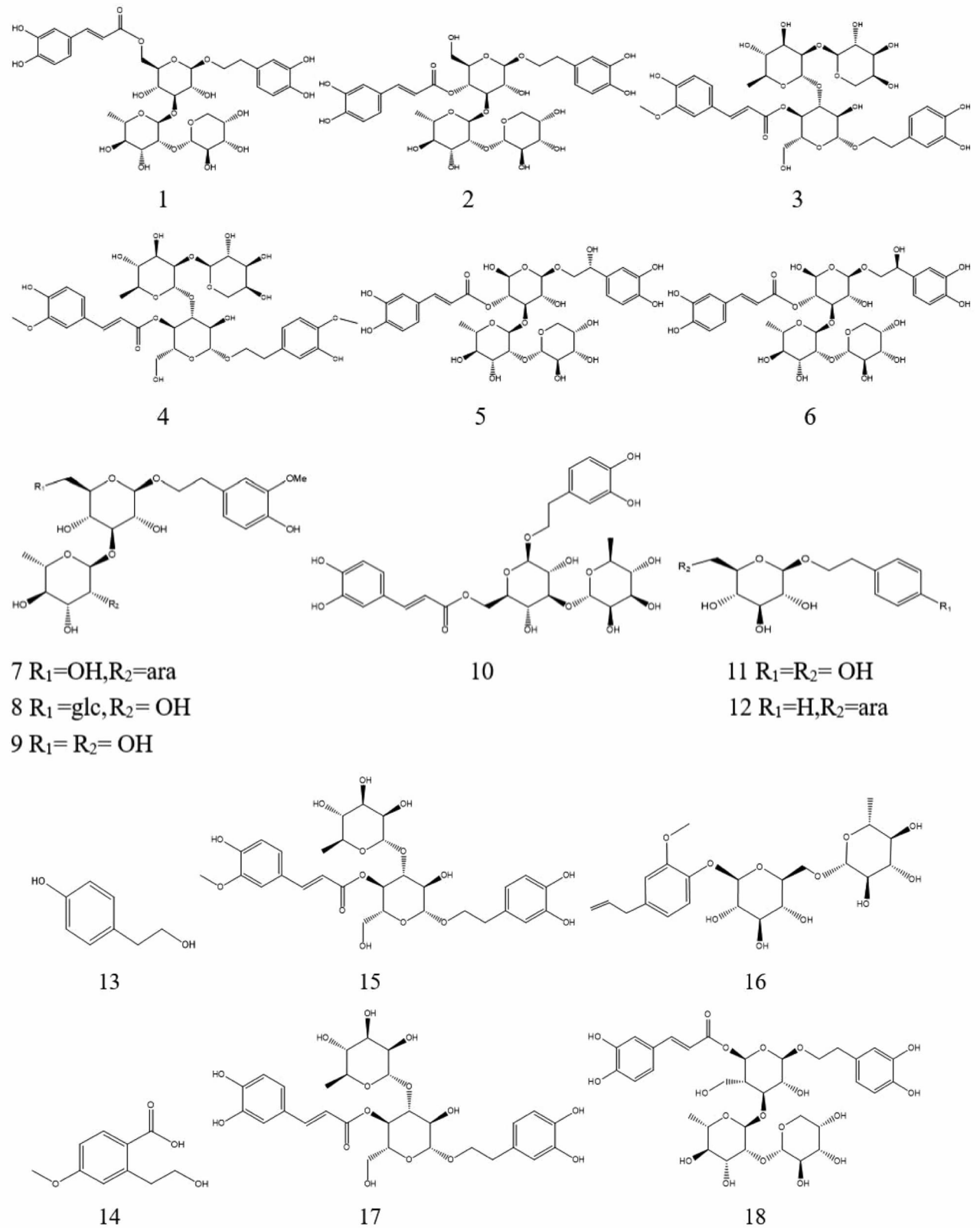


图 4 苯乙醇苷类化合物结构式

AT1R、Ca^{2+}降低,因此可知益母草具有保护心肌细胞的功能。王天光等[55]采用腹腔注射阿霉素法建立心力衰竭(heart failure,HF)模型,并进行分组给药干预,结果表明益母草碱可能通过抑制蛋白激酶(extracellular - signal regulated protein kinase,ERK)/核转录因子 kappa B(nuclear factor - kappa B,NF - κB)信号通路激活来干预 HF 大鼠心肌细胞凋亡,改善心功能。胡志良等[56]发现进行缺氧/复氧处理的大鼠心肌细胞 H9c2 存活率下降,凋亡率升高,而先经过益母草碱处理再进行缺氧/复

氧处理的 H9c2 存活率升高,凋亡率下降,说明益母草碱能够减弱心肌细胞的受损程度。卢丽娜等[57]发现高剂量益母草碱可能会通过提高血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)、血管紧张素 1 - 7(angiotensin 1 - 7,Ang1 - 7)的浓度来改善异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌重构,表明益母草能够保护心肌细胞。XU L 等[58]发现益母草可以通过激活磷酸肌醇 - 3 - 激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 - 3β(phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B /glycogen synthase kinase - 3β,PI3K/AKT/GSK3β)信号通路诱导抗凋亡作用,从而保护急性心肌梗死后的心功能。

2.4.2 调节血压血脂 赵伶俐等[59]通过网络药理学及分子对接技术研究发现了益母草主要通过调控 C21 - 类固醇激素生物合成、醛固酮合成与分泌系统、钙离子通路等发挥对高血压的调节作用。姜瑜等[60]发现高血脂大鼠血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、血清甘油三酯(triglyceride,TG)、血清低密度脂蛋白(low - density lipoprotein cholesterol,LDL - C)增高、血清高密度脂蛋白(high - density lipoprotein cholesterol,HDL - C)含量降低,给予益母草治疗后,血清 TC、TG、LDL - C 含量降低,HDL - C 含量升高,说明益母草能够调节血脂。也有相关研究发现益母草碱能够降低 TC、TG、LDL - C 的含量,表明益母草碱能够预防和治疗高脂血症[61]。

2.4.3 对血液的作用 高黏血症可能会造成血液黏稠、血流缓慢,进一步引起血栓,导致心肌缺血、冠心病等心脑血管类疾病。益母草中的二萜类对血小板异常聚集有抑制作用[62]。李明杰等[63]通过网络药理学和动物实验证实了益母草对血液的凝固以及痛经有一定的治疗作用。樊江波等[64]通过毛细玻管法和玻片法发现益母草的提取物芫花素能够延长小鼠的凝血时间,降低小鼠腹腔毛细血管通透性,表明益母草可促进小鼠凝血功能。代良萍等[65]通过测定益母草总碱和益母草注射液总碱对体外凝血功能和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的体外血小板聚集率的影响,发现二者均能明显缩短体外大鼠血浆凝血酶原时间(prothrombin time,PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin,APTT)、降低纤维蛋白原(fasting blood glucose,FBG)含量,同时延长凝血酶时间(thrombin time,TT);降低 ADP 诱导的体外大鼠血小板最大聚集率,表明益母草具有抗凝血和抗血小板聚集的作用。

2.4.4 保护血脑屏障 血脑屏障(blood - brain barrier,BBB)是存在于脑组织与血液之间的屏障,它能够保护大脑免受血源性物质侵害,调节脑内物质交换平衡,维持脑组织稳态[66]。郑志君等[67]发现经过益母草碱干预的慢性脑缺血模型大鼠识别能力更强且穿越平台次数更多,胼胝体腺瘤性结肠息肉(adenomatous polyposis coli,APC)蛋白表达水平升高,蛋白激酶 3(receptor interaction protein kinase - 3,RIP3)和炎性小体 NLRP3 蛋白的表达水平降低,表明益母草碱可能通过调控缺血后炎症来有效改善慢性脑缺血大鼠认知功能。解燕昭[68]发现动脉闭塞模型大鼠脑梗死后 24 h,缺血的脑组织中 BBB 渗透能力增强,其完整性遭到破坏,对该大鼠进行益母草碱灌胃处理后,BBB 渗透性明显降低,表明益母草碱有助于维护 BBB 的功能并提高其稳定性。

2.4.5 抗血栓 血栓是指血管受到损伤后,红细胞、血小板、纤维素和白细胞在内壁中凝聚,在血管内剥脱或修复部位的表面形成的小碎片,是心脑血管疾病发生的重要因素。梅雪[25]使用邻联茴香胺染色法发现对盐酸肾上腺素(adrenalin hydrochloride,AH)诱导的斑马鱼血栓模型给予不同溶剂的益母草提取液后,血栓面积减小,并且与给药剂量成反比,说明不同溶剂的益母草提取液对血栓的形成和发展抑制作用显著,且抗血栓作用强弱与益母草用量呈正相关。

2.5 对子宫的作用

益母草对子宫平滑肌有双向调节作用,当子宫处于正常状态,将加强子宫收缩,利于流产后创伤的子宫内膜恢复再生;而当子宫处于痉挛状态时,益母草对其有松弛作用。益母草水煎液能够通过抑制花生四烯酸(arachidonic acid,AA)受环氧合酶(cyclooxygenase,COX)催化合成前列腺素(prostaglandins,PGs),调控前列腺素 F2α(prostaglandin $F_{2\alpha}$,$PGF_{2\alpha}$)/前列腺素 E2(prostaglandin E_2,PGE_2)比值及其与对应受体的结合,从而降低 Ca^{2+} 水平,抑制子宫平滑肌收缩[69]。益母草地上部分的生物碱和类黄酮苷对子宫平滑肌的收缩也具有抑制作用[70]。张军等[71]发现产后子宫复旧不全的大鼠表现出子宫腔形态异常,包括内膜较薄、肌细胞排列不规则、血管出现大面积的透明样变化和炎性浸润,给予益母草颗粒进行治疗后,大鼠的子宫病理形态得到了有效的改善,说明益母草能够保护子宫。

2.6 其他

除上述药理作用外,益母草还具有抗肿瘤、免疫、抗骨质疏松、利尿、抑菌等药理活性[72]。罗娜等[73]发现益母草碱能够减少宫颈癌细胞 SiHa 的生存率和克隆生成数量,增加细胞的凋亡率,减少细胞内长链非编码 RNA 00461(LINC00461)的相对表达水平,证实了益母草碱对宫颈癌具有抑制作用,其机制可能与抑制 LINC00461 的表达有关。益母草中的二萜类成分还能够抑制肺癌细胞增殖,且具有免疫作用[74]。王佳等[75]基于生物信息学证实了益母草能够治疗卵巢癌。曹付威等[76]使用琼脂扩散法观察到益母草的二萜粗提物能有效地抑制金黄色葡萄球菌的增长,而对大肠杆菌几乎不产生任何影响,证明了益母草二萜类化合物具有明显的抑菌效果。周丹英等[77]通过小鼠迟发性变态反应与小鼠单核巨噬细胞吞噬试验发现益母草的干粉和复方能有效提升小鼠耳肿胀程度,增强免疫系统,并且能加速小鼠单核巨噬细胞的吞噬过程,表明鲜益母草干粉及复方可提高小鼠机体免疫水平。

综上,益母草的主要有效成分生物碱类、黄酮类、二萜类、酚酸类、苯乙醇苷类化合物具有抗氧化、抗凋亡、抗炎镇痛、保护心脑血管和子宫、抗肿瘤、免疫调节、抑菌等药理活性,起到活血调经、利尿消肿、清热解毒的功效。见插页Ⅻ图 5。

3 临床应用

益母草药用历史悠久,在临床实践中通常使用单体或复方药物治疗各种不同的病症,包括月经不调、痛经经闭、早期流产、中期引产及正常产后的恶露不绝、产后出血、冠心病、高血压、急性脑梗死、水肿尿少、疮疡肿毒等[78],疗效显著。徐文婷等[79]对治疗子宫肌瘤的方法进行分析总结,发现益母草常和其他药物进行配伍来治疗子宫肌瘤,且具有补肾、祛瘀、益气等

功效。邓秀球[80]通过对惠阳三和医院妇儿保健科 83 例患者的临床资料进行研究观察,发现对于产后持续的恶露以及腰腹疼痛,可以使用当归芍药散合益母草煎剂进行治疗。袁敏[81]通过分析 51 例糖尿病肾病Ⅳ期患者医案发现紫苏叶、蝉蜕、益母草三种药物配伍治疗尿中泡沫症状的疗效显著。

目前已开发了许多益母草剂型及复方中成药,如颗粒、片剂、注射液、胶囊、口服液、八珍益母草胶囊、女金丸等,在临床上疗效显著。周柳燕[82]发现原发性痛经患者经过益母草颗粒治疗后血小板活化因子、$PGF_{2\alpha}$水平降低、β - 内啡肽水平升高,总有效率 96.00%,复发率 2.08%,表明益母草颗粒治疗原发性痛经安全有效,且复发率低。益母草注射液和益母草片都可以增加冠脉血流量,保护心肌细胞,且疗效比复方丹参更好[23]。研究发现益母草注射液可以改善流产后出血的状况,不良反应较小[83];并且联合米索前列醇片应用效果好于单一用药[84];益母草注射液也能治疗早期的急性脑梗死,效果比复方丹参更好[85]。复方益母草口服液能促进子宫组织的血运通畅;口服益母草膏、益母草冲剂、益母草胶囊等均能有效治疗产后出血、恶露不绝、宫缩不良等妇科疾病[23]。

4 安全性评价

益母草用途广泛,最早见于《神农本草经》[2],被列为上品,历代医学书籍均指出益母草安全无毒,并且因为它不包含马兜铃酸样成分,所以其对肾脏的毒性并没有受到应有的关注,但研究发现长时间或大剂量使用益母草可能会产生一定的不良反应,对肝脏和肾脏都有毒性,且对生殖系统也有一定的影响[86]。据报道,多位患者服用含有益母草的活血调经药,连服几次后出现血尿,停服该药或将其中的益母草换成其他中药后该症状逐渐消失[87];一位女性患者用 400 g 益母草煎成汤剂服用,24 h 后出现头痛,腹痛,发抖,尿血,最终抢救无效后死亡[88],表明益母草具有一定的毒性。有研究发现长期给予益母草水提物、醇提物会造成大鼠肾组织损伤,损伤程度与给药剂量呈正相关,其中醇提物致损伤程度更强,其肾毒作用可能是通过氧化损伤机制来实现的[89-90]。罗毅等[91]发现在较短时期内给予大剂量益母草水煎液会对大鼠肝肾产生一定程度的毒性损伤,并且该毒性影响不完全可逆。孙晓倩[92]发现当益母草总生物碱提取物的剂量达到特定水平时,可能会引发显著的肾毒性损害,甚至可能导致死亡,主要物质基础是益母草总生物碱,并呈现时 - 毒、量 - 毒的相互关系。

近年来也报道了益母草的配伍减毒与炮制减毒相关研究,李晓宇等[93]发现单提益母草样品生物碱含量高于益母草 + 当归、益母草 + 川芎、益母草 + 木香和益母丸全方样品,对小鼠分别给药,发现益母草组有两只小鼠死亡,其他组小鼠状况良好,无死亡,说明不同配伍方式会降低益母草中总生物碱的含量达到减毒效果。黄伟等[94]发现鲜益母草毒性最大,其次是干益母草,酒炙益母草的毒性则是最低的,表明炮制能够降低益母草的毒性,并且不同的炮制方法在减毒效果上存在差异。

目前对于益母草毒性的研究并不全面和深入,致益母草毒性作用的化学成分还需要进一步分离、验证,此外,益母草的毒性与其产地、生境、采收期、给药剂量和给药时间之间的相关性也需要进一步明确。因此,为了确保临床用药的安全性,在使用益母草时,必须严格控制其剂量,如果为了提高疗效而增加剂量,就必须谨慎,并注意用药时间,通过合理配伍其他药物,定期检查患者肝肾功能指标,观察患者的反应,努力探索有效的炮制减毒技术,确立统一的质量准则,并为益母草在临床使用中可能出现的药物不良反应提供预警和治疗建议。我们应该最大程度地利用益母草的治疗效果,确保患者用药的安全性和有效性,从而更好地为人类带来福祉。

5 益母草 Q - Marker 预测分析

中药的临床疗效与药材或其产品的质量有着紧密的联系,所以建立相应的质量标准尤为重要。2016 年刘昌孝院士[95]提出质量标志物的概念,反映了中药化学成分的安全性和有效性,旨在对中药进行全程质量控制,使中药“有效性 - 物质基础 - 质量控制”之间的联系更加密切。本文基于 Q - Marker 的概念,对益母草的 Q - Marker 进行预测分析,以期为益母草建立一个更加科学、完整的质量评价体系。

5.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q - Marker 预测分析

益母草属于唇形科(Lamiaceae)益母草属植物,唇形科在全世界约有 230 余属,7000 余种,近代地中海和小亚细亚资源最为丰富,我国唇形科药用植物共有 68 个属,274 种,全国均有分布,集中在云南省和四川省,其中被《中华人民共和国药典》收录的唇形科药材有 20 种[96]。益母草属植物约有 25 种,主要分布在欧亚大陆,少数在美洲、非洲,我国有 12 种 2 变型[97]。除益母草属外,具有药用价值的唇形科还有夏枯草属、香茶菜属、黄芩属等,夏枯草属植物主要化学成分类型有三萜及其苷类、黄酮类、有机酸类等,具有抗肿瘤、抗炎和免疫调节等活性[98]。香茶菜属具有抗菌、消炎、抗肿瘤及保肝等作用,主要含有二萜及三萜类化学成分[99]。黄芩属主要含有黄酮、二萜、苯乙醇苷类等化学成分,具有抗肿瘤、抗氧化和保护心血管系统等作用[100]。益母草属植物中含有生物碱、萜类、黄酮类、苷类等成分,具有心肌保护、抗炎镇痛、抗氧化、抗血小板聚集和抗菌等活性,其中生物碱类是益母草属植物的有效成分[28]。因此,基于上述植物亲缘学和化学成分特有性分析,生物碱类成分可以作为益母草 Q - Marker 筛选的参考,为益母草 Q - Marker 的研究提供一定的基础。

5.2 基于传统药性、药效相关性的 Q - Marker 预测分析

中药的传统药性、药效是临床用药和配伍的重要依据,与其相关的化学成分是筛选 Q - Marker 的重要指标。在对中药质量进行评价时,其药性和药效完整地展现了中药的基本属性、性能和质量[101]。益母草味苦、辛,微寒。苦味“能泄、能燥、能坚”,具有多种功效,如清泄火热、泻火存阴、通泄大便等。辛味“能行能散”,具有发散、行气、行血之功。益母草的活血调经,利尿消肿,清热解毒及调和诸药的功效符合“苦”“辛”之性。现代研究表明,苦味来源于生物碱类、黄酮类、挥发油和苷类等成分[102],苦寒药的化学成分多为生物碱、黄酮类成分[103-104],发挥抗炎、抗菌等药效。辛味的物质基础为生物碱、挥发油、萜类和苷类等[105]。古人常用益母草治疗妇科疾病,《本草纲目》中有“活血破血,调经解毒,治胎漏产难,胎衣不下,崩中漏下,尿血,泻血。”益母草临床上常用于月经不

调,痛经经闭,恶露不尽,水肿尿少,疮疡肿毒等证[1]。现代研究发现,益母草中的益母草碱、水苏碱、萜类及提取物具有利尿、抗凝血、抗炎、抗氧化等药理作用,治疗脑缺血、肾损伤、保护心脏、保护子宫等[6,32],与益母草"清热解毒、利尿消肿"的功效一致;黄酮类成分具有保护心肌细胞、保护子宫、抗氧化等活性[21],能够治疗胎漏产难、胎衣不下等妇科疾病等,与其传统功效"活血调经"一致。因此,结合传统药性与药效,益母草中的益母草碱、水苏碱等生物碱类、黄酮类及萜类成分可作为其 Q - Marker 的选择依据和参考。

5.3 基于化学成分可测性的 Q - Marker 预测分析

益母草中化学成分种类丰富,且具有多靶点的特征,其可测性是确定中药质量标志物的重要依据,明确活性成分能够更好地解释其药效物质基础。《中华人民共和国药典》规定了益母草中盐酸益母草碱、盐酸水苏碱的测定方法及限度要求。为了更加全面地控制益母草的质量,许多研究者都选择高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)、超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography,UPLC)、液相色谱 - 质谱联用(liquid chromatograph mass spectrometer,LC - MS)等方法对益母草中药材进行定性、定量分析。胡慧慧等[9]以益母草总生物碱及盐酸益母草碱的含量作为优化益母草提取工艺的指标。孙晨等[106]采用 HPLC 技术建立益母草的指纹图谱及丁香酸、盐酸益母草碱、芦丁、金丝桃苷和异槲皮苷等成分含量测定方法,为益母草整体质量评价和控制提供了有利的依据。陈茜[107]采用薄层色谱法测定益母草药材中水苏碱的含量。邓哲等[108]使用 HPLC 法对益母草饮片标准汤剂中的盐酸益母草碱和盐酸水苏碱进行含量测定。综上,可以根据益母草中盐酸益母草碱、盐酸水苏碱、水苏碱、丁香酸、芦丁、金丝桃苷、异槲皮苷等化学成分的不同制定相应的特征性含量测定方法,将其作为预测的潜在 Q - Marker。

5.4 基于不同产地、不同采收时期及不同药用部位的 Q - Marker 预测分析

益母草产地众多,但由于各地气候不同,其采收时间存在很大的差异,而且不同加工方法、贮存与保管条件及不同药用部位的化学成分含量也存在较大差异性,因此,控制影响中药材质量的关键因素对保证中药质量具有重要意义。朱启亮等[109]利用 HPLC 方法测定 17 批不同产地、不同部位、不同采收期益母草药材中生物碱、黄酮的含量,结果表明河北、安徽和山东等地益母草最佳,益母草叶及花期益母草综合评价值均高于其他部位和采收期。乔晶晶[26]使用超快速液相色谱 - 三重四级杆/线性离子阱 - 串联质谱(ultra - fast liquid chromatography - triple quaternary rod/linear ion trap tandem mass spectrometry,UFLC - Q - TRAP - MS/MS)技术,同时测定不同产地、不同采收期、不同部位益母草中盐酸水苏碱、盐酸益母草碱、芦丁、异槲皮苷、山柰酚 - 3 - O - 芸香糖苷、槲皮素、银锻苷、芹菜素、紫云英苷、汉黄芩素 10 种成分含量,结果发现不同产地化学种类和含量存在显著差异,益母草在童子期生物碱类以及黄酮类含量逐渐升高,达到最大,盛叶期后含量逐渐降低,果期含量迅速下降,同时期各成分含量均为叶 > 花 > 茎。蔡晓东等[7]测定益母草中盐酸水苏碱、盐酸益母草碱、槲皮素以及芦丁的含量,发现长江流域和新疆地区的生物碱和黄酮含量普遍较高,最为理想的采收期是叶期和花期。综上所述,为了更准确地评估来自不同产地、采收时间和药用部位的益母草品质,盐酸水苏碱、盐酸益母草碱、芦丁、槲皮素、异槲皮苷等可以作为其 Q - Marker 的筛选参考。

5.5 基于炮制与化学成分相关特性的 Q - Marker 预测分析

有研究使用 HPLC 法对 4 种益母草炮制品中的盐酸水苏碱和盐酸益母草碱进行含量测定,结果显示,两种成分含量均符合药典规定,且在干益母草中含量最高,在四制益母草中最低,酒益母草所含的盐酸水苏碱比醋益母草多,醋益母草所含的盐酸益母草碱比酒益母草中的多[110]。甘国兴等[8]发现与姜酒醋盐炮制的四制益母草相比,经过姜酒醋童便炮制的益母草中的盐酸益母草碱含量更高,而盐酸水苏碱的含量相当。因此,盐酸益母草碱和盐酸水苏碱可以作为 Q - Marker 的筛选参考。

5.6 基于药动学的 Q - Marker 预测分析

中药的入血成分及其代谢产物是中药发挥药效的基础。牟晴蕊等[111]使用超高效液相色谱 - 串联质谱(ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry,UPLC - MS/MS)法测定灌胃给药妇科断红饮胶囊内容物后大鼠血浆中益母草碱的含量。袁露等[112]研究了益母草碱注射后在大鼠体内的吸收情况,通过 UPLC - MS/MS 技术在心肌重构大鼠血浆中鉴定出 20 个代谢产物。朱清[113]建立高效液相色谱 - 串联质谱联用(high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry,HPLC - MS/MS)测定益母草碱在大鼠血浆、尿液、胆汁、粪便以及各种组织匀浆中的含量。有研究发现,口服益母草冲剂后,在患有原发性痛经的大鼠体内生物利用度更高,能延长益母草碱与水苏碱在体内的滞留,更好地发挥药效[114]。基于上述分析,可将益母草碱与水苏碱作为益母草 Q - Marker 的参考依据。

5.7 基于成分与现代临床用途相关性的 Q - Marker 预测分析

益母草的有效成分是发挥药理作用,预防与治疗疾病的关键。益母草在临床上常用来治疗月经不调,痛经经闭,恶露不尽,水肿尿少,疮疡肿毒等症,有"经产良药""血家圣药"之称。目前市场上的益母草制剂有胶囊、口服液、颗粒、注射液等,多用于月经不调、产后恶露不绝,症见经水量少、淋漓不净、产后子宫复旧不全等。益母草颗粒中含有盐酸益母草碱、芦丁、阿魏酸、金丝桃苷等成分[115]。益母草流浸膏中含有丁香酸、盐酸益母草碱和对羟基苯甲酸[116]。益母草软胶囊中含有盐酸水苏碱[117]。益母草生物碱具有利尿、抗血小板聚集、心脏保护作用、抗脑缺血、抗炎、抗氧化、抗凋亡等药理作用,其水溶性生物碱和黄酮类物质对离体子宫的兴奋效应具有促进作用,而脂溶性生物碱则对离体子宫表现出一定程度的抑制效果[6];萜类成分有较好的抗炎、抗血小板聚集等活性[32];黄酮类成分具有抗心肌缺血、促进心肌收缩、抗氧化及抑菌等作用[21]。综上,生物碱类、黄酮类、酚酸类等成分的药理作用与中药益母草制剂的药效相一致,是中药益母草制剂的主要药效物质基础,基于成分与现代临床用途相关性,可将盐酸益母草碱、盐酸水苏碱、丁香酸、对羟基苯甲酸、芦丁、阿魏酸、金丝桃苷等作为益

母草 Q－Marker 筛选的参考依据。

6 结语与展望

益母草作为活血调经药，在我国药用历史悠久，临床上常应用不同的单体或复方来治疗各种病证。近年来，益母草在国内外的研究中取得有效进展，但研究的丰富度还有所欠缺，有效成分的研究主要集中在生物碱类化合物，具有显著的利尿、抗血小板聚集、抗脑缺血、抗炎等作用，且益母草碱和水苏碱能人工合成，而益母草中存在的萜类、黄酮类、酚酸类等研究较少，它们的提取分离及潜在的药理作用还需要进一步探索。其次，关于益母草的活性成分在疾病中的某些作用机制也不是非常明确，需要进一步从细胞、分子、基因等多个层面进行探究，揭示益母草的物质基础与其药理活性之间的关联，为后期益母草新药开发奠定基础。此外，益母草具有轻微的毒性，可通过配伍减毒与炮制减毒研究，阐明减毒机制，充分利用现代技术提高药物的生物利用度，降低不良反应，并开展系统的临床试验，收集分析临床数据，严格控制服用药物的剂量和时间，保证患者用药的安全性和有效性，以便更好地用于临床治疗。

益母草化学成分种类丰富，质控体系还不是很全面。因此，本文对益母草化学成分、药理作用、临床应用及安全性评价进行总结，并从植物亲缘学、传统药性与功效、成分可测性、不同产地、采收时期及不同药用部位、炮制与化学成分相关特性、药动学、现代临床用途等方面对益母草 Q－Marker 进行预测分析，初步建议以盐酸益母草碱、盐酸水苏碱、水苏碱、益母草碱、芦丁、槲皮素、丁香酸、金丝桃苷、异槲皮苷作为其 Q－Marker，为益母草建立系统的质控体系与进一步的探索提供科学依据。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：302.
[2] 杨建宇，高铸烨，李瑞祺. 神农本草经[M]. 郑州：中原农民出版社，2022：19.
[3] 李时珍. 本草纲目[M]. 哈尔滨：黑龙江美术出版社，2017：85.
[4] 陶弘景，集. 尚志钧，辑校. 名医别录[M]. 北京：人民卫生出版社，1986：49.
[5] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 北京：中国医药科学技术出版社，2021：52.
[6] 李艳，苗明三. 益母草药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊，2023，41(5)：102－106.
[7] 蔡晓东，司徒杰. 产地及采收期对益母草中有效成分含量的影响[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(1)：129－131.
[8] 甘国兴，朱卫星，龙国斌，等. 基于药效成分评价四制益母草炮制辅料的科学性[J]. 中国现代应用药学，2021，38(5)：572－575.
[9] 胡慧慧，纪昂，张明慧，等. 益母草生物碱的提取工艺研究及含量测定[J]. 生物化工，2021，7(1)：27－30.
[10] 宋哲平，姚广涛，饶潇潇. 长期给予不同剂量益母草水煎液对大鼠肾脏的毒性作用[J]. 中华中医药学刊，2017，35(4)：1038－1040.
[11] MIAO L L，ZHOU Q M，PENG C，et al. Leonurus japonicus (Chinese motherwort)，an excellent traditional medicine for obstetrical and gynecological diseases：a comprehensive overview[J]. Biomedecine Pharmacother，2019，117：109060.
[12] SHANG X F，PAN H，WANG X Z，et al. *Leonurus japonicus* Houtt.：ethnopharmacology，phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol，2014，152(1)：14－32.
[13] MAMADALIEVA N Z，BOBAKULOV K M，VINCIGUERRA V，et al. GC－MS and q－NMR based chemotaxonomic evaluation of two Leonurus species[J]. Phytochem Anal，2016，27(5)：284－289.
[14] 谭亚杰，濮宗进，唐于平，等. 基于UPLC－QTRAP(R)/MS2方法评价不同干燥方式对益母草中化学成分的影响[J]. 中草药，2019，50(7)：1576－1586.
[15] 杨慧珍，李映，葛喜珍. 夏至草、益母草及夏枯草的化学成分及药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报，2021，35(2)：85－92.
[16] GARRAN A T. 中西益母草比较研究[D]. 北京：中国中医科学院，2021.
[17] 刘娟. 益母草正丁醇部位影响子宫平滑肌活动的药效物质基础研究[D]. 成都：成都中医药大学，2016.
[18] 李义秀. 益母草化学成分及药理活性研究[D]. 北京：北京协和医学院，2011.
[19] 蔡晓菡，车镇涛，吴斌，等. 益母草的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报，2006，23(1)：13－14，21.
[20] 丛悦，郭敬功，王天晓，等. 益母草的化学成分及其抗人白血病K562细胞活性研究[J]. 中国中药杂志，2009，34(14)：1816－1818.
[21] 李聘，陆治名，张百霞. 益母草中黄酮类成分的研究进展[J]. 医学研究与教育，2017，34(4)：63－68.
[22] 吴婷，管月清，郑双杰，等. 毛细管电泳－电化学检测益母草及其冲剂中的黄酮类化合物[J]. 分析科学学报，2006，22(4)：406－409.
[23] 张祎，邓岫，李晓霞，等. 益母草化学成分的分离与结构鉴定Ⅱ[J]. 中国药物化学杂志，2013，23(6)：480－485.
[24] 丛悦. 益母草的化学成分和生物活性的研究[D]. 沈阳：沈阳药科大学，2004.
[25] 梅雪. 益母草质量控制及抗血栓活性的初步研究[D]. 北京：北京中医药大学，2018.
[26] 乔晶晶. 益母草药材质量评价研究[D]. 南京：南京中医药大学，2019.
[27] 彭芳，熊亮，何育霖，等. 益母草化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中国药学杂志，2020，55(21)：1775－1779.
[28] 刘世军，唐志书，崔春利，等. 益母草化学成分研究进展[J]. 河南中医，2017，37(2)：358－362.
[29] 张娴，彭国平. 益母草属化学成分研究进展[J]. 天然产物研究与开发，2003，15(2)：162－166.
[30] LI N，XIE L J，YANG N，et al. Rapid classification and identification of chemical constituents in Epimedium koreanum Nakai by UPLC－Q－TOF－MS combined with data post－processing techniques[J]. Phytochem Anal，2021，32(4)：575－591.
[31] 周勤梅. 益母草的化学成分研究[D]. 成都：成都中医药大学，2014.
[32] 卜兰，刘菲，熊亮，等. 益母草属萜类化学成分及其药理作用研究进展[J]. 世界中医药，2020，15(9)：1237－1246.
[33] 秦静，陈子豪，刘建昆，等. 益母草中的二萜类化合物研究[J].

西北药学杂志,2018,33(4):427 - 432.
[34] 丛悦. 藜芦生物活性成分和炮制机理研究及益母草化学成分研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2007.
[35] 周勤梅. 中药舒张血管活性物质—广藿香和益母草中新颖萜类化合物的发现研究[D]. 成都:成都中医药大学,2017.
[36] 乔晶晶,吴啟南,薛敏,等. 益母草化学成分与药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(23):5691 - 5704.
[37] ZHENG Y Q,YAN H,HAN J,et al. A new C - 28 nortriterpenoid from fruits of Leonurus japonicus[J]. China J Chin Mater Med,2012,37(14):2088 - 2091.
[38] TASDEMIR D,SCAPOZZA L,ZERBE O,et al. Iridoid glycosides of Leonurus persicus[J]. J Nat Prod,1999,62(6):811 - 816.
[39] 杨槐,周勤梅,彭成,等. 益母草香豆素类化学成分与抗血小板聚集活性[J]. 中国中药杂志,2014,39(22):4356 - 4359.
[40] 贺春晖,赵懿清,李霞,等. 益母草碱药理作用的分子机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(12):1419 - 1423.
[41] WU H K,SUN T,ZHAO F,et al. New diterpenoids isolated from Leonurus japonicus and their acetylcholinesterase inhibitory activity[J]. Chin J Nat Med,2017,15(11):860 - 864.
[42] LOH K P,QI J,TAN B K,et al. Leonurine protects middle cerebral artery occluded rats through antioxidant effect and regulation of mitochondrial function[J]. Stroke,2010,41(11):2661 - 2668.
[43] 梁绍兰,周金花,黄锁义,等. 益母草多糖的抗氧化性[J]. 光谱实验室,2012,29(6):3666 - 3671.
[44] 何梦杰,刘莹莹,任瑞华,等. 益母草与鸡血藤及其配伍的抗氧化活性比较[J]. 药学研究,2021,40(1):6 - 8,28.
[45] 樊飞,宋虎杰,井慧侠. 益母草碱对糖尿病脑病海马神经元细胞损伤及炎症的影响[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(13):1 - 4.
[46] FU H,LIU M,YAN J X,et al. Stachydrine inhibits PC12 cell apoptosis induced by Aβ25 - 35 in an in vitro cell model of neurocognitive disorders[J]. Lett Drug Des Discov,2021,18(5):480 - 489.
[47] LI H Y,LI Y,WEI W J,et al. Halimane and labdane diterpenoids from Leonurus japonicus and their anti - inflammatory activity[J]. Phytochemistry,2020,172:112280.
[48] 王凤侠,崔莹,姚峻. 益母草碱对 LPS 诱导小鼠腹腔巨噬细胞炎症反应的调控作用[J]. 免疫学杂志,2020,36(11):970 - 975.
[49] 杨勇,张乐乐,盛菲亚,等. 基于网络药理学的益母草治疗产后腹痛的潜在分子机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(2):294 - 304.
[50] 李艳,苗明三. 基于炎症反应探讨益母草对脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(6):1340 - 1344.
[51] 尚琨. 益母草活性二萜 Leojaponin 抑制炎症小体活化的作用及机制探索[D]. 昆明:云南大学,2020.
[52] 王丽娟,张丽,王勇,等. 益母草镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(3):645 - 646.
[53] 刘圣君,任君旭,刘艳凯,等. 益母草对失血性休克大鼠血流动力学的影响[J]. 中国临床康复,2006(23):70 - 72.
[54] 丁晓丽,袁青青,薛丁嘉,等. 益母草碱对压力超负荷心肌肥厚大鼠的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):461 - 468.
[55] 王天光,陈泽伦,赵朝阳,等. 益母草碱抑制 ERK/NF - κB 信号通路对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(12):2176 - 2180.
[56] 胡志良,池豪,丁水印. 益母草碱预处理对大鼠缺氧/复氧心肌细胞存活能力及 TLR4/NF - κB 通路蛋白表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2021,56(4):521 - 525.
[57] 卢丽娜,陈浩,彭学勤,等. 益母草碱对心肌重构大鼠 ACE2、Ang Ⅱ及 Ang1 - 7 的影响研究[J]. 贵州医药,2020,44(9):1347 - 1351.
[58] XU L,JIANG X J,WEI F,et al. Leonurine protects cardiac function following acute myocardial infarction through anti - apoptosis by the PI3K/AKT/GSK3β signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2018,18(2):1582 - 1590.
[59] 赵伶俐,曲华,高铸烨. 基于网络药理学与分子对接技术探讨益母草干预高血压的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(24):4446 - 4451.
[60] 姜瑜,王研,和甜甜,等. 益母草对高血脂大鼠的降血脂作用[J]. 辽东学院学报(自然科学版),2019,26(4):257 - 260.
[61] 钱海兵,徐玉平,罗魁. 益母草碱对实验性高脂血症大鼠的降脂作用[J]. 华西药学杂志,2012,27(5):528 - 530.
[62] XIONG L,ZHOU Q M,PENG C,et al. Bis - spirolabdane diterpenoids from Leonurus japonicus and their anti - platelet aggregative activity[J]. Fitoterapia,2015,100:1 - 6.
[63] 李明杰,孙芮芮,李慧峰,等. 益母草治疗寒凝血瘀型痛经的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药,2020,51(16):4251 - 4258.
[64] 樊江波,黄琳红. 益母草活性成分芫花素对小鼠凝血及抗炎作用的研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2019,40(1):158 - 161.
[65] 代良萍,孙晨,谢晓芳,等. 益母草及益母草注射液总碱的提取及其对凝血系统的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(9):2372 - 2375.
[66] OBERMEIER B,DANEMAN R,RANSOHOFF R M. Development,maintenance and disruption of the blood - brain barrier[J]. Nat Med,2013,19:1584 - 1596.
[67] 郑志君,王贤英,梁辉. 益母草碱对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响[J]. 中成药,2018,40(9):2045 - 2048.
[68] 解燕昭. 益母草碱对实验性脑梗死小鼠血脑屏障保护作用及相关机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
[69] 武柳君,陈艳,林紫薇,等. 益母草水煎液对原发性痛经大鼠的治疗作用及其代谢组学分析[J]. 中国中药杂志,2023,48(22):6093 - 6106.
[70] LIU J,PENG C,ZHOU Q M,et al. Alkaloids and flavonoid glycosides from the aerial parts of Leonurus japonicus and their opposite effects on uterine smooth muscle[J]. Phytochemistry,2018,145:128 - 136.
[71] 张军,阮慧,刘涛,等. 益母草颗粒对大鼠产后子宫复旧不全的恢复作用[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(8):1892 - 1898.
[72] 赵曼云,郭蔚虹,张霞. 益母草碱通过调节 cAMP/PKA 信号通路抑制脊髓损伤大鼠神经细胞凋亡[J]. 中成药,2022,44(7):2315 - 2319.

[73] 罗娜,杨启. 益母草碱调控 LINC00461 抑制宫颈癌细胞增殖并诱导细胞凋亡的实验研究[J]. 中国药物应用与监测,2022,19(5):299 - 302.
[74] YUE G G,LIANG X X,LI X L,et al. Immunomodulatory and anti-tumour bioactive labdane diterpenoids from Leonurus japonicus[J]. J Pharm Pharmacol,2020,72(11):1657 - 1665.
[75] 王佳,曹知勇,柴玉慧,等. 基于生物信息学探讨益母草治疗卵巢癌的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(7):1265 - 1270,1313.
[76] 曹付威,刘福林,任莹莹,等. 益母草二萜类化合物的提取工艺及其抑菌活性[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2021,42(10):739 - 743.
[77] 周丹英,张娟,业康,等. 鲜益母草提取物及其复方调节小鼠免疫力的药效研究[J]. 海峡药学,2023,35(2):14 - 17.
[78] 关博洋,田芸,孙莹,等. 益母草和莪蔚子的药性鉴别与临床应用进展[J]. 中医临床研究,2023,15(3):6 - 9.
[79] 徐文婷,何贵翔. 子宫肌瘤中医药研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(10):205 - 207.
[80] 邓秀球. 当归芍药散合益母草煎剂治疗产后恶露不绝、腰腹疼痛的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2022,41(7):30 - 31.
[81] 袁敏. 魏子孝教授治疗糖尿病肾病Ⅳ期用药特点分析[J]. 中医临床研究,2021,13(3):6 - 9.
[82] 周柳燕. 益母草颗粒治疗原发性痛经临床研究[J]. 新中医,2022,54(16):129 - 132.
[83] 袁娇桂. 益母草注射液在人工流产术后的临床应用[J]. 海峡药学,2010,22(2):86 - 88.
[84] 徐笑卿. 益母草注射液联合米索前列醇片对于防治产后出血的效果观察[J]. 中医临床研究,2020,12(34):120 - 122.
[85] 戚甫国,郭德勇. 益母草注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(2):123 - 124.
[86] 罗毅,刘红燕,周本宏,等. 益母草毒性研究[J]. 吉林中医药,2018,38(9):1082 - 1086.
[87] 刘建华. 益母草中毒致血尿的辨证治疗例析[J]. 实用中医内科杂志,2002,16(3):166.
[88] 贾祥生. 益母草中毒致死 1 例[J]. 实用中医内科杂志,1989(3):38.
[89] 卢晓静,陈佳靓,赵丽杰,等. 标志物组合检测在益母草肾毒性评价中的应用[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(6):63 - 69,75.
[90] 黄伟,孙蓉. 益母草醇提组分致大鼠肾毒性病理损伤机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):111 - 114.
[91] 罗毅,冯晓东,刘红燕. 大剂量益母草对大鼠肝、肾的亚急性毒性作用[J]. 中国药师,2009,12(9):1180 - 1182.
[92] 孙晓倩. 益母草总生物碱肾毒性研究与机制探讨[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
[93] 李晓宇,冯群,吕丽莉,等. 复方配伍对益母草急性毒性和总生物碱含量影响的实验研究[J]. 中国药物警戒,2014,11(2):77 - 80.
[94] 黄伟,孙蓉,张作平. 益母草不同炮制品的小鼠急性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒,2010,7(2):65 - 69.
[95] 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.
[96] 邱晓萍,张懿,陈煜林,等. 中国唇形科药用植物资源及利用现状和开发潜力[J]. 应用与环境生物学报,2023,29(2):346 - 356.
[97] 马文竹. 益母草的鉴别[J]. 中国民间疗法,2020,28(24):77 - 80,135.
[98] 孙淑. 夏枯草的药理作用和研究进展[J]. 中医临床研究,2017,9(26):146 - 148.
[99] 赵向阳,汪正宇,方敏,等. 唇形科香茶菜属植物香茶菜研究进展[J]. 中国现代药物应用,2023,17(10):173 - 176.
[100] 李影,周小青,陈杰,等. 黄芩属植物化学成分及药理作用的研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2023,35(2):111 - 120.
[101] 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]. 药学学报,2019,54(2):187 - 196.
[102] 吴安芝,张引拖. 论述苦味药的药性特征及其配伍作用[J]. 内蒙古中医药,2011,30(7):85 - 86.
[103] 张静雅,曹煌,许浚,等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药,2016,47(2):187 - 193.
[104] 陈慧,孙慧,杨秀艳,等. 中药寒热平性质与其化学成分类别相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(7):103 - 106.
[105] 张淼,霍海如,王朋倩,等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述[J]. 中草药,2018,49(3):505 - 511.
[106] 孙晨,谢浙裕,吴永江. 益母草 HPLC 指纹图谱及多成分含量测定方法研究[J]. 药学学报,2019,54(11):2059 - 2063.
[107] 陈茜. 益母草药材中盐酸水苏碱的含量测定[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(4):94 - 95.
[108] 邓哲,张凡,章军,等. 益母草饮片标准汤剂研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(18):3523 - 3529.
[109] 朱启亮,黄玉梅,高明,等. 不同产地、部位和采收期益母草中药效成分研究[J]. 中药材,2017,40(12):2828 - 2831.
[110] 翁志平,梁锦杰. 益母草不同炮制品质量研究[J]. 中国民族民间医药,2019,28(11):31 - 34.
[111] 牟晴蕊,白璐,赵洪庆,等. UPLC - MS/MS 法测定大鼠血浆中妇科断红饮胶囊 3 种有效成分的含量及其药代动力学研究[J]. 湖南中医药大学学报,2023,43(6):1035 - 1041.
[112] 袁露,曹佩雪,罗建华,等. UHPLC - MS/MS 鉴定心肌重构大鼠单次腹腔注射益母草碱后的血浆代谢产物[J]. 贵州中医药大学学报,2021,43(2):33 - 38.
[113] 朱清. 益母草碱在大鼠体内药动学及代谢研究[D]. 上海:复旦大学,2012.
[114] WEN Y Q,GONG L Y,WANG L,et al. Comparative pharmacokinetics study of leonurine and stachydrine in normal rats and rats with cold - stagnation and blood - stasis primary dysmenorrhoea after the administration of Leonurus japonicus houtt electuary[J]. J Sep Sci,2019,42(9):1725 - 1732.
[115] 朱子聪,边雨,高陆,等. 益母草颗粒 HPLC 指纹图谱及 4 个指标成分含量研究[J]. 中国药房,2022,33(5):586 - 591.
[116] 钟宁远,张文婷,唐登峰. 益母草流浸膏的指纹图谱和多指标成分含量测定方法研究[J]. 中国现代应用药学,2015,32(12):1467 - 1471.
[117] 袁玲艳. 益母草软胶囊质量控制方法研究[D]. 北京:中国中医科学院,2013.

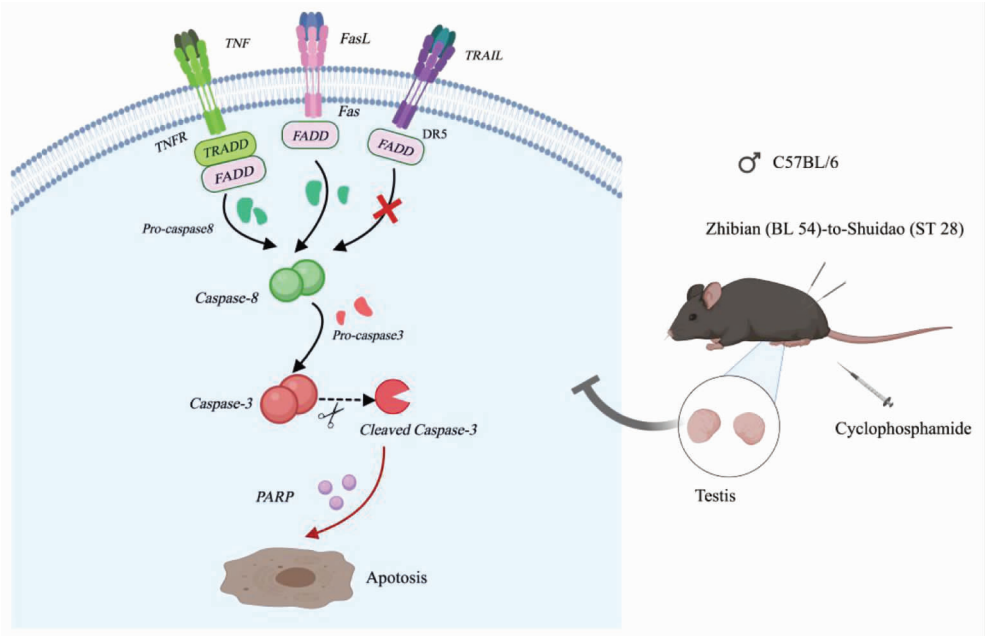


图 6　“秩边透水道”针法通过死亡受体途径调节弱精子症小鼠睾丸内细胞凋亡

益母草化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q－Marker)的预测分析

(正文见 230－247 页)

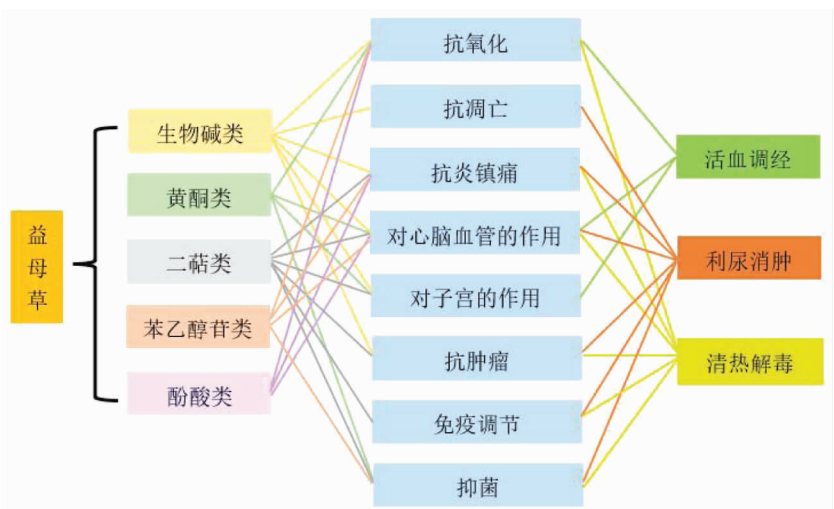


图 5　益母草主要成分－药理作用－功效网络图