DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.023

四妙丸的化学成分、药理作用和临床应用研究进展及质量标志物预测分析

谢耀慧,李昕蓉,何军刚,魏小成,贾妙婷,李旭,李岩,李成义,强正泽
(甘肃中医药大学药学院,甘肃 兰州 730000)

摘要:四妙丸是治疗湿热下注痹证的代表性方剂,具有清热利湿、舒筋壮骨等功效,临床上多用于治疗痛风、风湿性关节炎、滑膜炎、过敏性紫癜、湿疹、阴道炎等疾病。在对四妙丸化学成分、药理作用和临床应用的研究进展进行概括归纳总结的基础上,依据中药质量标志物(quality marker,Q-Marker)"五原则"对其Q-Marker进行预测分析,结果显示黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱、黄柏内酯、黄柏酮、苍术酮、苍术素、β-桉叶醇、甘油三油酸酯、棕榈酸甘油三酯、γ-谷甾醇、腺苷、齐墩果酸、牛膝甾醇和β-蜕皮甾醇可作为四妙丸的Q-Marker,为四妙丸及其相关制剂的质量控制等后续研究提供参考。

关键词:四妙丸;质量标志物;小檗碱;黄柏碱;苍术素;甘油三油酸酯;β-蜕皮甾酮
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)05-0109-11

Research Progress on Chemical Composition, Pharmacological Action and Clinical Application of Simiao Pill(四妙丸) and Predictive Analysis of Quality Marker

XIE Yaohui, LI Xinrong, HE Jungang, WEI Xiaocheng, JIA Miaoting, LI Xu, LI Yan, LI Chengyi, QIANG Zhengze
(School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Simiao Pill(四妙丸) is a representative prescription for the treatment of dampness-heat pouring down syndrome, which has the effects of clearing heat and dampness, relaxing muscles and strengthening bones, and is mostly used in the treatment of gout, rheumatoid arthritis, synovitis, Henoch-Schonlein purpura, eczema, vaginitis and other diseases. On the basis of summarizing the research progress of the chemical composition, pharmacological effects and clinical application of Simiao Pill, the prediction analysis of quality marker(Q-Marker) was carried out according to the "five principles" of Q-Marker of traditional Chinese medicine, and the results showed that phellodendrine, magnolidine, rhizoline, parmatine, berberine, phellodenolide, phellodenone, atractylodes, atractylodes, β-eucalyptol, triglyceride palmitate, γ-sitosterol, adenosine, oleanolic acid, hyssosterol and β-ecdysterol can be used as Q-markers for Simiao Pill, which can provide a reference for follow-up studies such as the quality control of Simiao Pill and their related preparations.

Keywords: Simiao Pill(四妙丸); quality markers; berberine; xanthine; acanthocin; trioleate; β-ecdysterone

四妙丸始载于清代医学家张秉成所著《成方便读》,是清热祛湿的经典方剂之一,以元代医学家朱丹溪的"二秒散"加牛膝、薏苡仁而来,原方为"黄柏二两五钱、苍术二两五钱、牛膝五两、薏苡仁五两",改原始散剂为丸剂[1]。该方可用于湿热下注所致的各类下肢麻木、痿软、肿痛,现代临床多用于治疗风湿代谢性疾病、骨科和妇科、泌尿系统各类炎症、湿疹、过敏性紫癜等皮肤病,其临床疗效显著,具有良好的应用前景。方中黄柏苦寒,主入肾、膀胱经,清热燥湿以退虚热,为君药;苍术辛苦温,归肝脾胃经,燥湿健脾以祛风,薏苡仁甘凉健脾渗湿以除痹,共为臣药;牛膝甘平通经、强筋骨、补肝肾以引血下行,为佐药。兆嘉原方云:"以邪所凑,其气必虚,若肝肾不虚湿热决不流入筋骨。牛膝补肝肾强筋骨,领苍术黄柏,入下焦而祛湿热也。佐以薏仁,为四妙丸。因《内经》有云,治痿独取阳明,阳明者,主润宗筋,宗筋主束筋骨,而利机关也。然薏仁独入阳明,祛湿热而利筋络,故四味合用之,为治痿之妙药也",全方

基金项目:国家自然科学基金项目(81860683,82160730);国家自然科学基金青年科学基金项目(82104345);甘肃省教育厅双一流重大科研项目(GSSYLXM-05);甘肃省科技计划项目(21Y5FA133)
作者简介:谢耀慧(1998-),男,甘肃天水人,硕士在读,研究方向:中药鉴定与品质评价。
通讯作者:李成义(1964-),男,甘肃天水人,教授,博士研究生导师,学士,研究方向:中药鉴定与品质评价。E-mail:lichengyi@163.com。

有通利关节、祛湿除痹之功[2]。质量标志物(quality marker,Q-Marker)这一概念是2016年由刘昌孝院士提出的,主张从中药成分的特异性、有效性、可测性和处方配伍环境、质量传递与溯源5个方面具体阐述中药及其复方制剂的全程质控标准,对中药质量评价及其控制体系进行科学合理的预测分析[3]。近年来,随着国内外生活水平的不断提升,风湿痹病的风险及患病率大幅增高,学者们对四妙丸的研究也进一步加深,但尚未建立起行之有效的质控标准。基于此,本文对四妙丸的化学成分、药理作用及临床应用研究进行归纳整理,结合Q-Marker"五原则"对其Q-Marker预测分析,以期为四妙丸及其相关制剂的质量评价和控制等后续研究提供参考。

1 化学成分

四妙丸方中单味中药及其复方的化学成分繁多,亟待一种能全面评价和控制其质量的方法,近年来,随着国家对中医药事业的大力扶持,中药及其复方多成分、多靶点、多通路、多作用机制的优势凸显,目前对于四妙丸的研究热点是通过探索复方活性成分的类型,活性成分通过血液、粪便等代谢途径的具体作用机制,揭示四妙丸发挥临床疗效的具体途径,拓宽四妙丸的应用范围和前景,而其中较为重要的一环就是明确单味药的具体活性成分。

1.1 黄柏

黄柏作为四妙丸的君药,有燥湿退热之功,其主要化学和药用成分是生物碱类。史敏等[4]利用UPLC-Q-TOF-MS分离出19种生物碱类化合物、3个柠檬苦素类化合物、7个酚酸类化合物和5个苯丙素类化合物,主要成分为黄柏碱、木兰花碱、黄柏苷、去亚甲基小檗碱、黄柏新苷、原阿片碱、非洲防己碱等,建立一种对黄柏化学成分快速、便捷、可靠的辨识方法。已有研究利用HPLC-MS分析川黄柏和关黄柏的主要药效成分,发现其中共含有22种化学成分,主要成分有小檗碱、盐酸小檗碱、药根碱、巴马汀、黄柏碱、莲心季胺碱、蝙蝠葛任碱、木兰花碱等,且川黄柏中生物碱类成分占总成分3%左右,而其中盐酸小檗碱占生物碱含量的3%~5%,药根碱3%~6%,巴马汀0.4%~1.2%,阿魏奎宁酸占酚酸类0.3%~0.6%,该方法在实现两种黄柏快速化定性分析的基础上,还可作为两种黄柏质量控制、基准物质及药效物质研究的科学参考依据[5-6]。

1.2 苍术

现代研究表明,苍术含有挥发油、黄酮、有机酸、多糖和苷类等成分,挥发油主要是倍半萜、聚炔类、三萜类成分,尹莲[7]利用GC-MS分析得到北苍术的主要挥发油成分含4-苯乙烯基哒嗪、P-芹子烯、p-桉叶油醇、苍术醇、a-甜没药萜醇、4,11-桉叶二烯、Y-桉叶油醇、p-倍半水芹烯、1,4-二甲基-3-(2-甲基-1-烯丙基)-4-乙烯基-1-环辛烯、P-红没药醇、Y-榄香烯、3-酯烯等25种特征成分,相关研究还发现含呋喃二烯、榄香醇、茅术醇、马兜铃酮、β-桉叶醇、γ-桉叶醇、红没药醇、苍术素等[8-9]。非挥发油类成分主要含有苍术烯内酯丙、汉黄芩素、香草酸、汉黄芩苷甲酯、原儿茶醛、原儿茶酸、苍术苷A、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、3-5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸、齐墩果酸、5-羟甲基糠醛、2-苯乙基-O-α-L-鼠李糖-(1-6)-β-D-吡喃葡萄糖苷和菊粉型果聚糖等[10-15]。

1.3 牛膝

牛膝是"四大怀药"之一,含多糖、甾醇、皂苷、生物碱和黄酮等多种化学成分,其中牛膝皂苷是其主要成分,主要包括齐墩果酸类三萜皂苷,有齐墩果酸、齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸-3-O-β-D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸-3-O-β-D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、3-O-(β-D-吡喃葡萄糖醛酸)-齐墩果酸-28-O-(β-D-吡喃葡萄糖)、竹节参皂苷-1、普曲诺苷C、金盏花皂苷、姜状三七苷、牛膝皂苷Ⅰ和牛膝皂苷Ⅱ等39种三萜皂苷类化合物[16-17]。甾醇类主要有红苋甾酮、β-蜕皮甾酮、25S-牛膝甾酮、25R-牛膝甾酮、旌节花甾酮C、旌节花甾酮D、牛膝甾酮A、牛膝新甾酮A、牛膝新甾酮B、漏芦甾酮B、水龙骨甾酮B、异杯苋甾酮、森告甾酮、紫苋甾酮A、紫苋甾酮B、头花杯苋甾酮等31个甾醇类化合物[17-20]。生物碱类有小檗碱、表小檗碱、巴马汀和黄连碱等,黄酮类有汉黄芩素、黄芩苷、芦丁、槲皮素、山柰酚和异槲皮素等[21],此外,牛膝含有二十四烷、3-壬烯-2-酮、十六酸等长链饱和脂肪酸[22-23]。

1.4 薏苡仁

薏苡仁是药食两用的药物,含甘油三酯类、多糖、酚酸、黄酮、甾醇、生物碱和腺苷等,其中油酸占38%~51%,亚油酸30%~38%、棕榈酸14%~18%和硬脂酸2%~3%等,甘油三酯中1,2-亚油酸-3-油酸甘油三酯18%~26%、1,2-油酸-3-亚油酸甘油三酯23%~27%、1-棕榈酸-2-油酸-3-亚油酸甘油三酯9%~15%、甘油三油酸酯14%~30%和1,2-油酸-3-棕榈酸甘油三酯7%~10%[24]。朱蔚芊[25]等通过柱色、DOS数据分析和HPLC-NMR新发现薏苡仁中存在腺苷、肌苷、2′-脱氧尿苷、尿苷、胸苷、tatarine C、zarzissine、己内酰胺、邻苯二甲酸二丁酯物质。黄酮类化合物主要有槲皮素、芦丁、山柰酚等,甾醇类有α-谷甾醇、β-谷甾醇、γ-谷甾醇、菜油甾醇、麦角甾醇、胆甾醇、钝叶大戟甾醇、阿魏酰豆甾醇、阿魏酰菜子甾醇、芸苔甾醇和豆甾醇,内酰胺类有薏苡仁螺内酰胺A、薏苡仁螺内酰胺B、薏苡仁螺内酰胺C、薏苡仁内酰胺,三萜类有无羁萜和白茅素等[26-28]。

1.5 四妙丸复方

四妙丸的全方化学成分研究方面,夏婷等[29]通过HPLC发现,四妙丸复方中鉴定出的挥发性成分有23种,个药黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁中挥发性成分28、24、18、24种,分别占总挥发性成分的93.3%、61.3%、87.2%、81.4%、70.6%,其中倍半萜类包括柠檬烯、β-榄香烯、γ-榄香烯、石竹烯、α-姜黄烯、β-姜黄烯、α-蒎草烯和β-芹子烯,分别占0.42%、5.81%、1.42%、0.70%、0.40%、0.54%、0.48%、34.49%,三萜类化合物棕榈酸乙酯,占1.35%。苟桦梅等[30]采用化学计量法、双标多测法和HPLC指纹图谱对四妙丸的质量进行评价,可将黄柏碱、木兰花碱、药根碱、小檗碱等生物碱类,绿原酸、阿魏酸等酚酸类作为四妙丸定性分析的标准。见表1。

表 1 四妙丸中的化合物信息

化合物类型	化合物名称
黄酮类	汉黄芩素、黄芩苷、芦丁、槲皮素、山柰酚、异槲皮素
酸类及酯类	油酸、亚油酸、棕榈酸、硬脂酸、1,2－亚油酸－3－油酸甘油三酯、1,2－油酸－3－亚油酸甘油三酯、1－棕榈酸－2－油酸－3－亚油酸甘油三酯、甘油三油酸酯、1,2－油酸－3－棕榈酸甘油三酯、邻苯二甲酸二丁酯、苍术烯内酯丙、香草酸、汉黄芩苷甲酯、原儿茶醛、原儿茶酸、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、3－5－二甲氧基－4－羟基苯甲酸、齐墩果酸、5－羟甲基糠醛
三萜皂苷类	齐墩果酸、齐墩果酸－3－O－β－D－吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸－3－O－β－D－(6'－丁酯)－吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸－3－O－β－D－(6'－甲酯)－吡喃葡萄糖醛酸苷、3－O－(β－D－吡喃葡萄糖醛酸)－齐墩果酸－28－O－(β－D－吡喃葡萄糖)、竹节参皂苷－1、普曲诺苷 C、金盏花皂苷、姜状三七苷、牛膝皂苷Ⅰ、牛膝皂苷Ⅱ、无羁萜、白茅素
挥发油类	4－苯乙烯基哒嗪、P－苧子烯、p－桉叶油醇、苍术醇、a－甜没药萜醇、4,11－桉叶二烯、Y－桉叶油醇、p－倍半水芹烯、1,4－二甲基－3－(2－甲基－1－烯丙基)－4－乙烯基－1－环辛烯、P－红没药醇、Y－榄香烯、3－酯烯
核苷及糖苷类	腺苷、肌苷、2'－脱氧尿苷、尿苷、胸苷、苍术苷 A、2－苯乙基－O－α－L－鼠李糖－(1－6)－β－D－吡喃葡萄糖苷、菊粉型果聚糖
甾醇类	红芪甾酮、β－蜕皮甾酮、25S－牛膝甾酮、25R－牛膝甾酮、旌节花甾酮 C、旌节花甾酮 D、牛膝甾酮 A、牛膝新甾酮 A、牛膝新甾酮 B、漏芦甾酮 B、水龙骨甾酮 B、异杯芪甾酮、森告甾酮、紫芪甾酮 A、紫芪甾酮 B、头花杯芪甾酮、γ－谷甾醇、β－谷甾醇、γ－谷甾醇、菜油甾醇、麦角甾醇、胆甾醇、钝叶大戟甾醇、阿魏酰豆甾醇、阿魏酰菜子甾醇、芸苔甾醇和豆甾醇
生物碱类	小檗碱、盐酸小檗碱、药根碱、巴马汀、黄柏碱、莲心季胺碱、蝙蝠葛任碱、木兰花碱
内酰胺类	薏苡仁螺内酰胺 A、薏苡仁螺内酰胺 B、薏苡仁螺内酰胺 C、薏苡仁内酰胺、己内酰胺

2 临床应用及药理作用

2.1 风湿性疾病

中医临床据病因将“痹证”分为风寒湿痹证、风湿热痹证、痰瘀痹阻证和肝肾亏虚证等[31]，中医所述之“痹证”与现代的风湿性疾病有诸多相似之处，现代临床将风湿类疾病归结为侵犯关节、骨骼、肌肉、血管等结缔组织为主的自身免疫疾病，分为类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)、痛风性关节炎(gouty arthritis，GA)、骨关节炎(osteoarthritis，OA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis，AS)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)等，是一类可致残性疾病。目前多用药物干预治疗，但服药时间太长，会引起肾脏、胃肠道毒性损害，对人体造成不可逆损伤[32]。风湿类疾病大多有高尿酸血症，四妙丸通过下调肾组织尿酸转运蛋白(urate transporter 1，URAT1)和上调有机阴离子转运体蛋白(organic anion transporter 1，OAT1)的表达，抑制高尿酸血症小鼠血清和肝脏中黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase，XOD)活性，降低血清中尿酸(uric acid，UA)、血清肌酐(creatinine，Cr)和血尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)的含量，增加尿酸、尿肌酐和尿酸分数排泄量(fractional excretion of uric acid，FEUA)水平，还能逆转氧磷酸盐引起的肾脏丙二醛(malondialdehyde，MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)的活性，进而增强肾尿酸转运蛋白和抗氧化酶表达，改善高尿酸血症小鼠肾功能，降低尿酸盐结晶在肾脏和关节中的沉积概率，保护肾脏组织功能的完整性，从根本上抑制痛风性风湿病的发生[33－34]。利用加味四妙丸治疗痛风性关节炎和强直性脊柱炎发现，其能够抑制骨髓基质、滑膜细胞产生基质的细胞衍生因子(stromal cell derived factor－1，SDF－1)与软骨表面的趋化因子受体(CXC chemokine receptor 4，CXCR4)结合，抑制 SDF－1/CXCR4 信号通路的激活，防止关节软骨细胞产生基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase 3，MMP－3)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9，MMP－9)和基质金属蛋白酶 12(matrix metalloproteinase12，MMP－12)，抑制软骨细胞对Ⅱ型胶原蛋白的降解，保护软骨关节和组织，防止关节软骨形态畸变和骨性退变疾病的发生，改善痛风性关节炎病症[35－36]。浮针联合四妙丸，能有效缓解急性痛风性关节炎症状，抑制血管中炎性因子的释放，增强 SOD 活性，加快体内自由基的清除率，防止 MDA 等过氧化物在关节和组织中的累积，一定程度上防止机体关节的肿胀和功能性受损的发生[37－40]。此外，四妙丸不仅能联合青敷贴、氦氖激光照射及西药塞来昔布、别嘌醇、依托考昔等临床常用药来治疗痛风性关节炎，还能辅助其他复方，如丹栀逍遥、四黄水蜜、桂枝茯苓汤等，治疗复发性霉菌性阴道炎肝郁湿热证、湿热蕴结痛风性关节炎和术后心绞痛[41－43]。由此看出，四妙丸能缓解各类风湿性关节炎，对机体的关节和组织起到一定的保护作用。

2.2 骨科疾病

四妙丸对骨关节炎、膝关节炎、滑囊炎、滑膜炎和颈、腰椎骨质增生等病症都有良好的治疗效果，能缓解患者的疼痛。骨关节炎是由于软骨变形，软骨基质内水分增加，软骨细胞增殖活性加强，导致软骨细胞及组织非正常坏死，长期导致软骨细胞功能受损，不能再产生软骨基质，同时释放出凋亡蛋白、组织破坏酶等，使得软骨组织变色、软化至脱落，骨面暴露，软骨边缘、关节囊和韧带周围开始有保护性新骨增生，最终导致滑膜肥厚、关节鼠形成[44]。四妙丸能改善软骨软化、缺损导致的骨质裸露或增生，抑制肌细胞增强因子 2(myocyte Enhancer Factor 2，MEF2)的转录，防止软骨降解产物的不正常释放，减缓 MMP13 对软骨组织的降解；改善骨质增生导致的滑膜炎，消除膝骨关节炎併积液，从根源上抑制“炎性”恶性循环，保护骨关节结构正常性，进而缓解患者的病痛；在分别对 80 例和 50 例膝关节炎患者的治疗中发现，经过 2 个疗程 6 月随访，总有效率分别达到 90.00% 和 92.50%，达到较好的治疗效果[45－46]。同样，四妙丸能通过下调软骨凋亡指数、增殖细胞核抗原(proliferating Cell Nuclear Antigen，PCNA)启动和 B 淋巴瘤 2 基因(B－cell lymphoma－2，BCL－2)的转录，抑制滑膜炎性改变，减少滑膜炎性物质从滑膜释放组织液，阻碍炎性滑膜对软骨的炎性破坏，进而改善兔膝关节炎细胞的非正常坏死和凋亡[47]。此外，四妙丸还能通过控制软骨肥大细胞十型胶原蛋白(collagen 10 A1，COL 10A1)、印度刺猬蛋白(Indian hedgehog signaling molecule，IHH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase，ALP)和

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的转录,有效抑制细胞外基质(extracellular matrixc,ECM)的钙化,防止正常软骨区软骨细胞的不正常增殖,延缓钙化区血管的畸变,抑制羟基磷酸盐的生成,阻止类骨质在钙化骨小梁的沉积概率;同时四妙丸为主,配合滑膜膏治疗108例小儿髋关节滑膜炎发现,口服四妙丸配合牵引和滑膜膏安全性高,疗效显著[48-49]。加味四妙丸被用于腰椎间盘突出,能有效调控炎症因子白细胞介素(interleukin,IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)、MMPs等的转录,保护白介素受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist,IL-1Ra)的编码基因与IL-1的动态平衡;上调MMPs及血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs,ADAMTs)的表达,减少Ⅱ型胶原的降解,延缓腰椎退变性病变的发生;上调VEGF和神经生长因子(nerve growth factor,NGF)表达,防止血管、神经侵入椎间盘组织;下调TNF-α、MMP-13水平,阻止背根神经节神经元细胞凋亡,减少细胞外基质降解,改善椎间盘突出患者疼痛[50-52]。综上,四妙丸能有效缓解关节炎、滑膜炎和腰椎间盘突出症等患者的疼痛,一定程度上保护机体骨关节的完整性。

2.3 妇科疾病

四妙丸对盆腔炎、阴道炎、少女带下出血、经间期出血、湿热下注导致的尿路感染等有良好的治疗效果。盆腔炎性疾病是机体受到病原菌刺激,激活自身免疫系统,激活TGF-β/Smads蛋白、核转录因子-κB(NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)和Hippo等信号通路,释放大量细胞和趋化因子,杀伤病原菌,而过度的因子分泌导致组织受损,诱发炎性因子的释放,形成恶性循环,最终导致盆腔血液黏滞不畅,引起慢性炎症和并发症。四妙丸能降低盆腔炎患者全血黏度(whole blood viscosity,WBV)、血浆黏度(plasma viscosity,PV)和纤维蛋白原(fibrinogen,FIB),增加血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A,IgA)、血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)和血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M,IgM)水平,改善血液黏滞,刺激免疫系统发生反应,分泌抗体,减少病原菌对机体的刺激,减轻盆腔炎患者病痛[53]。张慧霄等[54]用四妙丸合定君生治疗细菌性阴道病,发现四妙丸促使定君生产生乳酸菌和H_2O_2,维持阴道内pH和菌群平衡,改善阴道中乳酸菌含量,增强阴道上皮细胞黏附能力,进而抑制加德纳菌、厌氧菌和人型支原体的大量繁殖,有效防止妇女阴道感染诱发的绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、子宫内膜炎和不孕症的发生。四妙丸联合针灸能有效治疗术后尿路感染症状,可以显著降低TNF-α、IL-1和金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和链球菌等革兰氏阳性菌的活性,抵制炎性、细菌性因子对尿路组织的破坏,减少细菌感染风险,阻止尿液顺管腔反流或引流不畅等现象的发生[55]。四妙丸治疗少女带下出血和经间期出血,发现其能有效缓解湿热下注导致的带下出血、经期出血和经期延长现象,总有效率可达94.7%[56-57]。由此来看,四妙丸能有效抑制阴道及尿路病原菌的感染,维持其菌群动态平衡,防止杂菌对机体的侵害。

2.4 泌尿系统疾病

自身免疫性前列腺炎(experimental autoimmune prostatitis,EAP)是由于辅助性T细胞17(T helper 17,Th17)和调节性T细胞(regulatory T cells,Treg)平衡被破坏,引起前列腺结构萎缩、损坏和间质水肿,大量炎性细胞浸润,启动IL-17,促使基因突变,导致自身免疫反应的发生。同时,NF-κB磷酸化活性增强,AMPK通路被激活,使得前列腺上皮细胞增生,组织中IL-1、IL-6和IL-13的剧增,炎性反应发生,进一步诱导自身免疫反应的加重,最终促使EAP的发展。四妙丸有助于降低前列腺炎液中IL-6和IL-17的含量,维持Th17和Treg的平衡,延缓炎性反应的发生,防止自身免疫疾病的发生,佐以针灸三阴穴,能改善WBV、PV和MBV指数,所就诊86例患者中,总有效率能到达95.35%[57]。四妙丸还能用于良性前列腺增生症,能减低前列腺湿重和前列腺指数,阻滞细胞周期G2+M时期细胞的有丝分裂,改善前列腺体、间质水肿及腺腔外平滑肌的增生,缓解湿热瘀阻型前列腺炎尿频、尿急、血尿及下尿路及躯体疼痛,抑制肾、膀胱、输尿管等泌尿系统结石的发生,收诊的患者中,四妙丸加碎石清合剂有效率达97.75%。同样,四妙丸还用于IgA肾病的治疗,延缓补体的激活,防止免疫异常引起自身免疫抗体产生,抑制循环系统中免疫复合物在肾脏中的沉积,减少尿蛋白和尿沉渣红细胞的聚集,减少肾小球炎症的发生概率,避免系膜细胞增殖和系膜外基质聚集,防止肾小球硬化、间质纤维化现象的发生[58-60]。此外,四妙丸还可用于治疗遗精、滑泄、腰痛和慢性肾功能不全。由此看来,四妙丸能治疗前列腺炎、前列腺增生、肾病等,可阻止炎性反应和自身免疫应答反应的发生,维持免疫指数平衡,阻止前列腺细胞的不正常增殖,保障患者正常生活。

2.5 神经系统疾病

四妙丸可用于治疗原发性侧索硬化症、放射性脊髓病和吉兰-巴雷综合征引发的多发性神经病、神经末梢病变等,能改善髓鞘功能障碍导致的大纤维感觉障碍,保护躯干及脑神经免受细菌和病毒的损害,避免疫应答反应的发生,有效防止髓鞘炎的发生;还能缓解慢性动脉硬化性缺血、血管炎、感染及高凝状态导致的神经梗死,避免原发性轴索功能障碍发生,一定程度上可以防止多发性神经病的发生。张孟列[61]用四妙丸加味黄芪、当归和木瓜、丝瓜络等中药,治疗格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome,GBS),防止空肠弯曲杆菌感染,阻止抗体与特异性神经节苷脂交互反应的发生,干预Th15基因和抗体与轴膜的结合、补体激活,抑制复合物的形成,控制钠离子通路的正常运转,保障神经传导的正常进行,保护轴索细胞免受巨噬细胞的损害,佐以维生素B_2和B_{12}肌注发现,其可以改善不同程度运动、感觉和植物性功能障碍,总有效率达93.8%。金杰等[62]用四妙丸加味治疗原发性侧索硬化症(primary lateral sclerosis,PLS)发现,抑制PLS脊髓锥体束的脱髓鞘改变,防止脑干、内囊和大脑中央前回的锥体细胞变性,改善四肢张力呈痉挛性增高、腱反射亢进、病理反射阳性和假性延髓麻痹;还可用于治疗放射性脊髓病,能改善脊髓充血、水肿、脱

髓鞘、神经变性和坏死、液化、囊变、胶质细胞增生等症状,防止血管壁增厚、透明样变性、神经细胞凝固型坏死的发生;又能用于吉兰-巴雷综合征、坐骨神经痛和不安腿综合征等炎症和免疫异常神经疾病的发生。此外,四妙丸还能用于糖尿病末梢神经病变(diabetic neuropathy,DN),所就诊轻、中、重症患者,均取得良好的疗效[63]。综上来看,四妙丸能治疗通过降低炎性反应和免疫应答反应的发生,保护机体神经细胞免受损害,防止神经梗死和变性。

2.6 其他类

除以上作用之外,四妙丸还能通过抑制肺细胞周边纤维母细胞恶化和良性结节;调控 IL-25-IL-117RA/IL-17RB 信号通路,降低血清及皮肤组织中 IL-17A、IL-25、IL-23 和 IL-36 的水平;佐以中药辅助贴治疗小儿脾虚湿热症,用于肺结核、银屑病、脾虚湿热的小儿盗汗等症[64-66],详细作用机制见插页ⅩⅩⅧ图 1、表 2。

3 Q-Marker 预测分析

2016 年刘昌孝院士提出中药质量标志物 Q-Marker 的新概念,发展至今,已经引起全国中药科研及产业、产品、工艺界的高度重视,从质量传递与溯源、处方配伍环境、成分特异性、有效性和可测性 5 个方面进行全面分析,对四妙丸的相关文献整理与分析,进而预测四妙丸的 Q-Marker,具体研究路径见图 2。

3.1 质量传递与溯源

利用中药系统药理学数据库平台(TCMSP,http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php)分别检索“黄柏”“苍术”“薏苡仁”“牛膝”。化学成分检索为黄柏 140 个,苍术 49 个,薏苡仁 38 个,牛膝 176 个,共 403 个[67]。根据药物动力学筛选条件:药物口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 进行检索,同时结合中医分子机理生物学信息分析工具(BATMAN-TCM,http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/),根据 Score cutoff ≥20、P-value cutoff<0.05 进行检索筛选出黄柏包括黄柏酮、黄连碱、黄连素、异槲皮苷和珊瑚菜内酯等 37 个,苍术包括汉黄芩素、苍术内酯Ⅲ、豆甾醇葡萄糖苷和 3β-乙酰氧基苍术酮等 9 个,薏苡仁包括谷甾醇、油酸乙酯、豆甾醇、薏苡仁酯和丙烯酸等 9 个,牛膝包括 β-谷甾醇、黄连碱、小檗碱、红厚素内酯和胡萝卜苷等 20 个,与此对应化合物靶点 413 个。

夏婷建立的顶空固相微萃取法(HS-SPME)与气相色谱-质谱(GC-MS)联用,经过 NIST 和 WILLY 谱库检索鉴定得出,柠檬烯为黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝共有成分,能增加胃肠动力,促进胃肠消化的功能,药理作用与其含量呈正相关;揽香烯在四妙丸挥发性成分中占较大,能提高机体的免疫能力;α-葎草烯有抗炎和清热解毒的作用;石竹烯能抑制 LTB4、PGE2、NO、iNOS 等炎症介质的产生;α-红没药醇可通过抑制分泌炎症因子 TNF-α、IL-6 水平,减轻炎症反应[68-71]。钱俊[72]利用 HPLC-GC/MS 建立加味四妙丸的有效部位群 C1、C2 HPLC 指纹图谱两张、C3 挥发油 GC 指纹图谱和 C4 水液乙酰化指纹图谱,分别确定 36、16、25 和 5 个共有峰,发现柠檬烯、黄柏碱、小檗碱、盐酸小檗碱、药根碱、巴马汀、β-谷甾醇可能是四妙丸体内发挥药效的核心。刘昌顺等[73]采用 UPLC-MS/MS 检测四妙丸中 6 种生物碱在大鼠体内药动学和肠道吸收差异,发现黄柏碱、小檗碱、木兰花碱、小檗红碱、药根碱和巴马汀是其主要入血成分。

表 2 四妙丸临床应用、药理作用机制

病症名称	试验对象	剂量	信号通路	作用机制	参考文献
高尿酸血症	雄性 ICR 小鼠	10 mL/kg	URAT1、OAT1	降低尿酸盐结晶在肾脏和关节中的沉积概率	[34]
痛风性关节炎	雄性 SD 大鼠	3 mL/kg	SDF-1/CXCR4	降低痛风性关节炎的关节肿胀程度及抑制炎症反应	[35]
强直性脊柱炎	患者	1 剂/d	MMPs	抑制软骨细胞对Ⅱ型胶原蛋白的降解,保护软骨关节和组织	[36]
急性痛风性关节炎	患者	6 g/次,2 次/d	SOD、MDA	增强 SOD 活性,防止 MDA 等过氧化物在关节和组织中的累积	[37]
膝关节炎	患者	1 剂/d,2 次/d	MEF2、MMP13	改善软骨软化、增生	[45]
滑膜炎	患者	2 g/次,2 次/d	COL 10A1、IHH、ALP、VEGF	抑制羟基磷酸盐的生成	[48]
腰椎间盘突出	患者	100 mL/d,3 次/d	IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β、MMPs、ADAMTs	减少Ⅱ型胶原的降解 防止血管、神经侵入椎间盘组织 减少细胞外基质降解,改善椎间盘突出患者疼痛	[50] [52]
盆腔炎	患者	300~400 mL/d,2 次/d	TGF-β/Smads、NF-κB、MAPK、Hippo	改善血液黏滞,分泌抗体,减少病原菌对机体的刺激	[53]
阴道炎	患者	6 g/次,2 次/d	Lactic acid bacteria	维持阴道内 pH 和菌群平衡	[54]
术后尿路感染	患者	6 g/次,2 次/d	TNF-α、IL-1、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、链球菌	抵制炎性发生,减少细菌感染	[56]
自身免疫性前列腺炎	SD 雄性大鼠	50 mg/kg	Th17、Treg、NF-κB、AMPK	延缓炎性反应的发生,防止自身免疫疾病的发生	[57]
良性前列腺增生症	雄性 Wister 大鼠	16 g/kg	$G^{2+}M$ 细胞的有丝分裂	改善前列腺体、间质水肿及腺腔外平滑肌的增生	[58]
IgA 肾病	患者	1 剂/d,2 次/d	IgA	防止免疫复合物 IgA1 等的沉积	[60]
格林-巴利综合征	患者	1 剂/d,2 次/d	Th15、Na^+	改善髓鞘功能障碍导致的大纤维感觉障碍	[61]
原发性侧索硬化症	患者	1 剂/d,2 次/d	SOD、TDP-43	防止血管壁增厚、透明样变性、神经细胞凝固性坏死的发生	[62]
吉兰-巴雷综合征	患者	6 g/次,2 次/d	IgA、PE、GC	抑制异常免疫反应,消除致病因子的神经损伤,促进神经再生	[62]
糖尿病末梢神经病变	患者	1 剂/d	ARIS、ACEI	降低炎性反应和免疫应答反应的发生	[63]
肺结核	患者	100 mL	BMP、SMAD、RUNX2	抑制肺细胞周边纤维母细胞恶化和良性结节	[64]
银屑病	BALB/c 小鼠	4 g/kg	IL-25-IL-117RA/IL-17RB	降低血清及皮肤组织中 IL-17A、IL-25、IL-23 和 IL-36 的水平	[65]

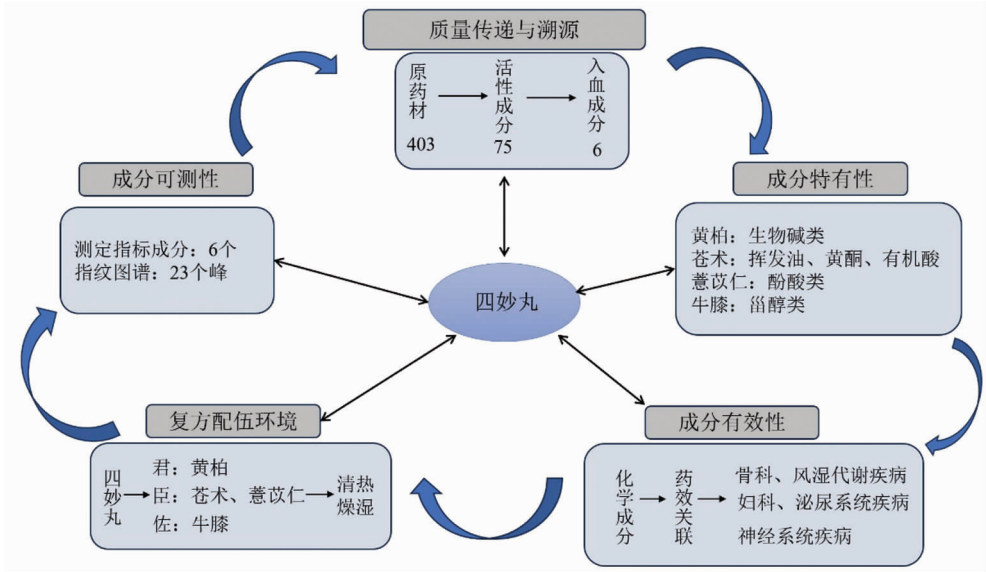


图 2 于“五原则”预测四妙丸 Q－Marker 的研究路径

张凡等[74]利用超高效液相色谱－四极杆－静电场轨道阱－线性离子阱质谱法（UPLC－Orbitrap Fusion Lumos Tribrid－MS）分析黄柏在大鼠血清、尿液和粪便等代谢产物中的研究发现，黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱为其原型入血成分。于丹等[75]通过超高液相色谱与四级杆飞行时间质谱联用（UPLC－Q－TOF－MS）分析了大鼠体内茅苍术 9 个原型入血成分，分别是汉黄芩苷、苍术酮、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、β－桉叶醇、苍术素、棕榈酸、酪氨酸，全体成分共有 66 个靶点，疾病靶点 1203 个。颜月圆[76]利用液相色谱－单重四级杆－飞行时间质谱联用（UPLC/Q－TOF－MS）技术对散结镇痛胶囊化学成分及入血成分研究发现，7，4－二羟基黄酮、白藜芦醇、紫檀芪作为薏苡仁的原型入血成分。杨芊芊利用超高液相色谱与四级杆飞行时间质谱联用（UPLC－Q－TOF－MS）发现牛膝的原型入血成分为齐墩果酸型三萜皂苷和人参竹节苷型三萜皂苷。综上可知，基于质量传递与溯源，可追溯四妙丸中 100 成分到 75 个活性成分，再结合 6 个入血成分综合考量，由此确定四妙丸的 Q－Marker。

3.2 成分特异性

3.2.1 黄柏 2020 版《中华人民共和国药典》收载黄柏碱作为黄柏的质量控制成分，然而黄柏盐水及炒碳之后成分差异较大，建议增加黄柏的 Q－Marker 候选成分如木兰花碱、药根碱、巴马汀和小檗碱，加之其特征性成分黄柏内酯、黄柏酮。综合来看，可将黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱、黄柏内酯、黄柏酮等成分作为黄柏的 Q－Marker 中药候选物[77]。

3.2.2 苍术 苍术有挥发油、黄酮、有机酸、多糖和苷类等多种化学成分，2020 版《中华人民共和国药典》中将苍术素作为苍术的质量控制成分，然其经过麸炒之后化学种类并未发生太大变化，仅是含量的改变，其主要有汉黄芩苷、苍术酮、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、β－桉叶醇、苍术素、棕榈酸、酪氨酸等，经过对 20 批不同产地苍术有效成分的 HPLC 叠加图谱发现，苍术酮、苍术素、β－桉叶醇因含量较高且较为稳定，故建议增加苍术酮、苍术素、β－桉叶醇作为苍术的潜在 Q－Marker[78]。

3.2.3 薏苡仁 薏苡仁是药食同源中药，主要活性成分是油脂类，含有苯丙氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、色氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸等 8 种人体必需氨基酸，此外，还有维生素 E 和磷、铁、钙、锌和钾等微量元素[79]，2020 版药典将甘油三油酸酯作为薏苡仁的质量控制成分，然其内含有的棕榈酸甘油三酯和 γ－谷甾醇也占比较大，且在人体肠道中的活性较强，结构稳定。现代研究证明腺苷也是薏苡仁内含量较高的成分之一，已得到相关验证[27]。综上，将甘油三油酸酯、棕榈酸甘油三酯、γ－谷甾醇和腺苷作为薏苡仁的潜在 Q－Marker 较为恰当。

3.2.4 牛膝 牛膝作为“引经”之药，在各类方剂中较为常见，因其含多糖、皂苷、甾醇、生物碱和黄酮等多种化学成分而被广泛应用，其皂苷主要是齐墩果酸为主的三萜皂苷类，甾醇主要是牛膝甾醇和蜕皮甾醇，生物碱主要是甜菜碱、小檗碱、黄连碱、表小檗碱，黄酮类主要是汉黄芩素、槲皮素、芦丁[80]，β－蜕皮甾醇是 2020 版中国药典牛膝的质量控制成分，齐墩果酸、牛膝甾醇在牛膝中的含量占比较大，且齐墩果酸是临床常用广谱抗菌药，能护肝降酶，治疗各种病毒感染；牛膝甾醇有抗生育能力，能兴奋子宫平滑肌，还能降血糖、降血脂。综合分析，可选择齐墩果酸、牛膝甾醇和 β－蜕皮甾醇作为牛膝的 Q－Marker。

通过单味药的 Q－Marker 分析，基于成分特异性，总结四妙丸的 Q－Marker 中药候选物有：黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱、黄柏内酯、黄柏酮、苍术酮、苍术素、β－桉叶醇、甘油三油酸酯、棕榈酸甘油三酯、γ－谷甾醇、腺苷、齐墩果酸、牛膝甾醇和 β－蜕皮甾醇。

3.3 成分有效性

四妙丸能治湿热下注之痹证，现代研究可分为保护肝肾、

调节血糖、血脂代谢、降尿酸。研究表明,四妙丸中生物碱、酚酸和多糖类能增强机体免疫,保护肝肾功能正常,挥发油类和生物碱能清除体内非正常自由基,降低尿酸水平,甾醇类和三萜皂苷类成分能保护机体血脂、血糖的正常,维持机体正常运转。

3.3.1 保护肝肾 研究表明,苍术中的苍术酮能有效降低血清中 AST、ALT 水平,对 D-氨基半乳糖和 CCl_4 肝损伤模型有较好的干细胞保护作用,且能干预肝癌细胞的自噬和凋亡[81-82]。黄柏中的小檗碱能调节尿酸盐转运蛋白的重吸收对高尿酸小鼠的肝肾脏起到保护作用[83]。薏苡仁中的蛋白水解物和酚酸类物质能抑制丙二醛和增加肝脏超氧化物歧化酶水平,从而达到保护肝脏和改善脂肪肝作用[84]。牛膝多糖能有效防治大鼠的肝衰竭和非酒精性脂肪肝[85]。

3.3.2 调节血糖、血脂代谢 郑丽婷等[86]研究发现,黄柏碱能提升 2 型糖尿病大鼠的胰岛素敏感性,促进糖脂代谢,改善胰岛素抵抗,抑制肝脏葡萄糖产生,对 α 葡萄糖苷酶活性具有一定的抑制作用[86]。苍术挥发油可有效抑制 α-葡萄糖苷酶活性,且其药效优于麸炒苍术,薏苡仁提取物能提高血液中脂联素含量,激活脂联素-单磷酸腺苷蛋白激酶-乙酰辅酶 A 羧化酶-丙二酰辅酶 A-游离脂肪酸脂质代谢通路一系列反应,降低血液中游离脂肪酸含量,牛膝中的蜕皮甾酮在胰岛素抵抗细胞模型中能增加胰岛素的敏感性,改善糖代谢,进而达到降低血糖和血脂的作用[87-89]。

3.3.3 降尿酸 黄柏中的小檗碱能通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性,降低血清中尿酸和黄嘌呤氧化酶水平,抑制肝脏中黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氢酶活性,下调肾脏中黄嘌呤氧化酶 mRNA 的转录和基因表达,进而达到降尿酸的效果[90]。苍术水提物能降低机体血肌酐、收缩压、胆固醇的水平,可显著降低血尿酸水平,又能有效地抑制痛风发作期的炎症反应,薏苡仁麸皮多酚能降低小鼠血清中血尿酸、肌酐、血清尿素氮、黄嘌呤氧化酶、肝脏黄嘌呤氧化酶水平,牛膝中的小檗碱和药根碱能有效缓解大鼠急性痛风性关节炎和高尿酸血症[91-93]。

综合推测,黄柏生物碱类、苍术黄酮类、薏苡仁酚酸类及牛膝生物碱和甾醇类等有效成分可作为四妙丸 Q-Markers 的预测参考。

3.4 成分可测性

四妙丸指纹图片特征色谱法表明[68],其特征性成分主要有柠檬烯、4-乙烯基-2-甲氧基、(Z)-4-decen-1-ol, methyl ether、β-榄香烯、香附子、石竹烯、(-)γ-榄香烯、α-葎草烯、naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethylidene)-,(4aR-trans)、β-姜黄烯、α-姜黄烯、β-芹子烯、巴伦西亚橘烯、β-倍半水芹烯、甘香烯、α-红没药醇、β-愈创木烯、对苯基苯甲醛、2-羟基芴、9,10-脱氢异长叶烯、1-甲氧基-2-(1-甲基-2-亚甲基环戊基)苯、棕榈酸乙酯、estra-1,3,5(10)-trien-17. beta. -ol。2020 版中国药典规定四妙丸中黄柏、苍术、薏苡仁和牛膝含量测定的指标性成分为小檗碱、黄柏碱、苍术素、甘油三油酸酯、β-蜕皮甾酮。

3.5 处方配伍环境

中药复方四妙丸中,黄柏为君药,苍术和薏苡仁共为臣药,牛膝为佐药。四妙丸药简效专、苦燥辛芳、寒温相制、长于下焦。方中以苍术制衡黄柏和薏苡仁寒性,而薏苡仁又以甘为去补,而牛膝引经之效犹如画龙点睛之笔,使得各药相互平衡、配伍得当。研究发现,四妙丸中小檗碱、汉黄芩素、槲皮素能彼此增强其药理活性,小檗碱能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,降低 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的水平,汉黄芩素、槲皮素能抑制高尿酸血症小鼠的黄嘌呤氧化酶活性,避免炎性反应的发生,同时,上调肾脏 URAT1 和 OAT1,降低尿酸转运酶活性,增强机体抗氧化活力,避免炎性反应和高尿酸血症的出现,四妙丸中牛膝皂苷能抑制急性痛风性关节炎大鼠 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NALP3)炎性体装配和激活以及抑制炎性细胞因子的表达来发挥抗炎作用,组方可能通过干预嘌呤代谢通路和神经活性配体受体相互作用信号通路、AKT1、IL-6、TNF、活化蛋白-1(activator protein 1, JUN)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3, CASP3)治疗高尿酸血症。四妙丸中小檗红碱、表小檗碱、豆甾醇等活性成分具有良好的结合活性[67,94]。

综上,根据 Q-Marker 的概念及 Q-Marker 预测分析的“五原则”,推测四妙丸中黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱、黄柏内酯、黄柏酮、苍术酮、苍术素、β-桉叶醇、甘油三油酸酯、棕榈酸甘油三酯、γ-谷甾醇、腺苷、齐墩果酸、牛膝甾醇和 β-蜕皮甾醇可作为 Q-Marker,见表 3 和图 3。

表 3 四妙丸的 Q-Marker 信息

化学成分	分子式	CAS	相对分子质量	来源
小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	2086-83-1	336.361	黄柏、牛膝
黄柏碱	$C_{20}H_{24}NO_4$	6873-13-8	377.862	黄柏
苍术素	$C_{13}H_{10}O$	55290-63-6	182.218	苍术
甘油三油酸酯	$C_{57}H_{104}O_6$	122-32-7	885.432	牛膝
β-蜕皮甾酮	$C_{27}H_{44}O_7$	5289-74-7	480.634	薏苡仁
木兰花碱	$C_{20}H_{24}NO_4^+$	2141-09-5	342.408	黄柏
药根碱	$C_{20}H_{20}NO_4^+$	3621-38-3	338.377	黄柏
巴马汀	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	3486-67-7	352.403	黄柏
黄柏内酯	$C_{26}H_{30}O_8$	1180-71-8	470.512	黄柏
苍术酮	$C_{15}H_{20}O$	6989-21-5	216.319	苍术
β-桉叶醇	$C_{15}H_{28}O$	51317-08-9	224.382	苍术
棕榈酸甘油三酯	$C_{55}H_{102}O_6$	1716-07-0	859.395	薏苡仁
γ-谷甾醇	$C_{29}H_{50}O$	83-47-6	414.707	薏苡仁
腺苷	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	58-61-7	267.241	薏苡仁
齐墩果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	508-02-1	456.700	牛膝
牛膝甾醇	$C_{27}H_{44}O_7$	15130-85-5	480.630	牛膝

4 总结与展望

四妙丸作为经典名方,自元代《丹溪心法》中二妙丸发展而来,后世医师循其法却不拘方,衷中参西,顺应时代发展,改良剂型,坚持守正创新。现代临床应用四妙丸立足于湿热下注痹症,又被拓宽用于治疗风湿类疾病、骨科疾病、妇科疾病、泌尿系统、神经系统及肺结核、银屑病等。自 2018 年国家发布经典名方录以来,如何建立完善、规范、安全可靠的经典名方的质量控制已迫在眉睫,四妙丸发展近 300 年,有丰富的临床验证,

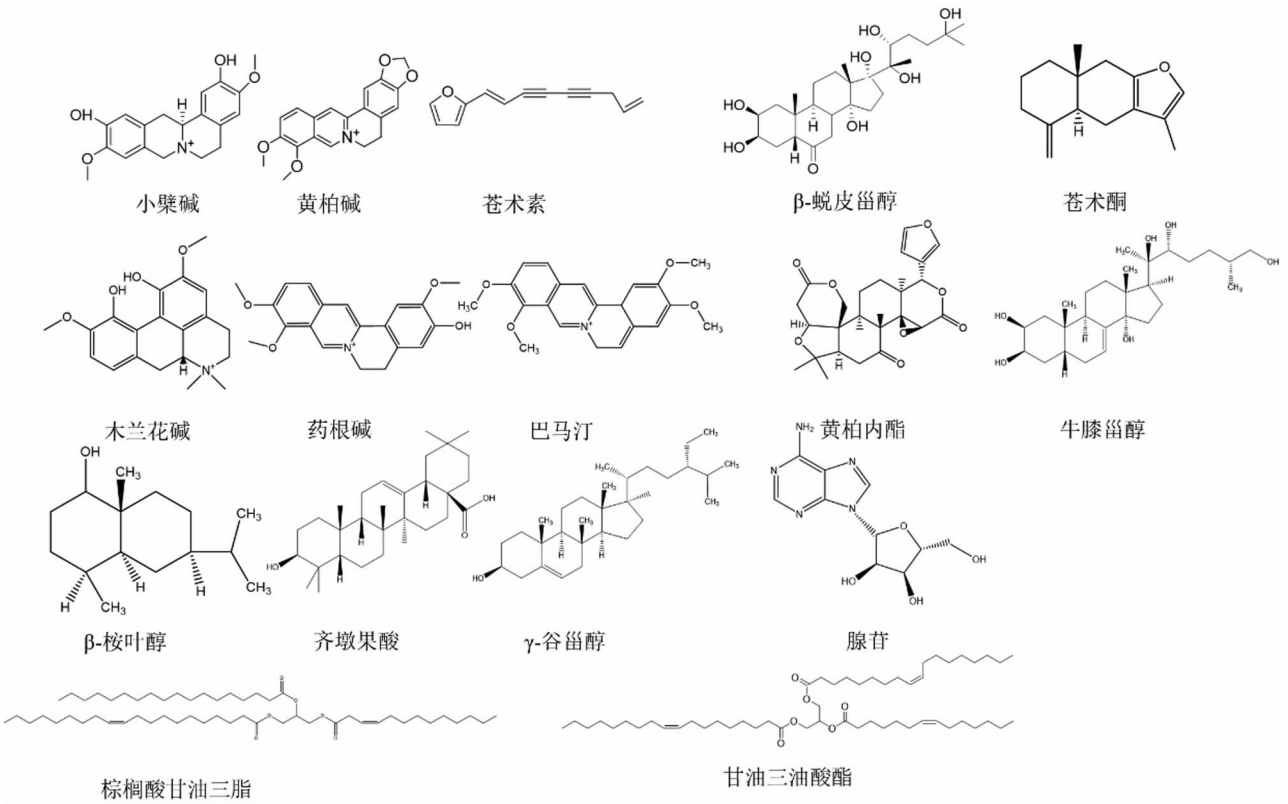


图 3 四妙丸 Q－Marker 的化学结构式

然 2020 版《中华人民共和国药典》以盐酸小檗碱为其质量控制成分，是君药黄柏的主要成分之一，并不能代表整个方剂的质量，因此其并不适合作为四妙丸的唯一 Q－Marker。现代研究表明，四妙丸中含有丰富的黄酮、多糖、有机酸、三萜皂苷、甾醇、生物碱、内酰胺类成分等，能降低机体血尿酸水平、增强免疫力，提升机体抗病能力，避免肝肾损伤，调节血糖和血脂代谢，维持肠道菌群稳定。但目前对四妙丸整体有效成分及部位群研究较少，尚未确定其入血成分和具体作用机制，亟须对其药效、药动、新剂型的开发等进行深入研究，后续应拓宽其用药范围及分子作用机制研究。

本文通过对四妙丸的始载处方、单味药及复方的化学成分、药理作用，利用 Q－Marker 定义及“五原则”预测并分析四妙丸的 Q－Marker，并筛选总结出 16 种 Q－Marker，分别为黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀、小檗碱、黄柏内酯、黄柏酮、苍术酮、苍术素、β－桉叶醇、甘油三油酸酯、棕榈酸甘油三酯、α－谷甾醇、腺苷、齐墩果酸、牛膝甾醇和 β－蜕皮甾醇。补充临床用药及四妙丸的质量标准发展，为四妙丸的进一步研究开发、质量评价标准体系的建立和完善提供理论依据。

参考文献

[1] 王钐，张悦怡，刘田园，等. 四妙散改善高尿酸血症和肾损伤以及调节肾脏线粒体相关蛋白的作用研究[J]. 中草药，2023，54(13)：4177－4185.

[2] 张秉成，编著. 成方便读[M]. 杨威，校注. 北京：中国中医药出版社，2002：89.

[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] 史敏，任炳楠，邱志宏，等. 基于 UPLC－Q－TOF－MS 的黄柏化学成分快速辨识研究[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(21)：2225－2229.

[5] 李道政，鄂环宇，丁国钰. 基于高效液相色谱－串联质谱和分子网络联合应用技术快速鉴定川黄柏和关黄柏中的化学成分[J]. 中南药学，2023，21(9)：2373－2378.

[6] Qualitative and Quantitative Analysis of Alkaloids in Cortex Phellodendri by HPLC－ESI－MS/MS and HPLC－DAD[J]. Chemical Research in Chinese Universities，2011，27(1)：38－44.

[7] 尹莲，赵琰玲，张爱华. 不同产地北苍术挥发油成分特征研究(摘要)[C]//全国第 8 届天然药物资源学术研讨会论文集. 凯里，2008：440.

[8] 李西林，须丽茵，栾晶. 北苍术挥发油的提取与成分分析[J]. 上海中医药大学学报，2008，22(1)：59－61.

[9] 武子敬，杜跃中，刘金刚，等. 北苍术挥发油成分 GC－MS 分析[J]. 人参研究，2010，22(3)：13－15.

[10] 李霞，王金辉，李铣，等. 北苍术化学成分的研究Ⅰ[J]. 沈阳药科大学学报，2002，19(3)：178－179，200.

[11] 李霞，孟大利，李铣，等. 麸炒北苍术化学成分的研究[J]. 中草药，2004，35(5)：500－501.

[12] XU J，CHEN D，LIU C，et al. Structural characterization and anti－tumor effects of an inulin－type fructan from *Atractylodes chinensis*[J]. Int J Biol Macromol，2016，82：765－771.

[13] 郁砚彬. 北苍术根茎中 1 个新的炔属化合物及其绝对构型[J]. 国际中医中药杂志，2006，28(3)：174.

[14] MENG H，LI G Y，DAI R H，et al. Chemical constituents of *Atrac-*

tylodes chinensis (DC.) koidz[J]. Biochem Syst Ecol, 2010, 38(6): 1220 - 1223.

[15] 单晨啸, 崔小兵, 柴川, 等. 基于 UFLC/Q - TOF - MS 分析麸炒北苍术的成分变化[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2703 - 2707.

[16] 李娟, 毕志明, 肖雅洁, 等. 怀牛膝的三萜皂苷成分研究[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(3): 178 - 180.

[17] 罗懿钒, 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.

[18] 杨柳, 姜海, 杨炳友, 等. 怀牛膝中化学成分的分离与鉴定[J]. 中医药信息, 2012, 29(1): 22 - 24.

[19] 王秋红, 杨柳, 姜海, 等. 怀牛膝中甾酮类成分的分离与鉴定[J]. 中医药学报, 2012, 40(1): 69 - 71.

[20] 孟大利. 中药牛膝化学成分及其生物活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.

[21] BISHT G, SANDHU H. Chemical Constiutents and Antimicrobial Activity of Achyrthes bidentata[J]. J. Indian Chem. Sci, 1990, 67(12): 1002 - 1003.

[22] 冬海洋, 李彦灵, 马矜烁, 等. 中药牛膝叶化学成分分析[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(1): 12 - 14.

[23] 巢志茂, 何波, 尚尔金. 怀牛膝挥发油成分分析[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(4): 41 - 44.

[24] HUANG D W, CHUNG C P, KUO Y H, et al. Identification of compounds in adlay (*Coix lachryma* - jobi L. var. ma - yuen Stapf) seed hull extracts that inhibit lipopolysaccharide - induced inflammation in RAW 264.7 macrophages[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(22): 10651 - 10657.

[25] 朱蔚芊, 殷鑫, 周英, 等. 薏苡仁的化学成分研究[J]. 中药材, 2021, 44(12): 2823 - 2828.

[26] WANG L F, CHEN C, SU A X, et al. Structural characterization of phenolic compounds and antioxidant activity of the phenolic - rich fraction from defatted adlay (*Coix lachryma* - jobi L. var. ma - yuen Stapf) seed meal[J]. Food Chem, 2016, 196: 509 - 517.

[27] 张聿梅, 杨峻山, 赵杨景, 等. 薏苡化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(1): 8 - 11.

[28] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 薏苡仁镇痛抗炎抗血栓形成作用的研究[J]. 基层中药杂志, 1998(2): 36 - 38.

[29] 夏婷, 陈飞龙, 崔媛媛, 等. 四妙丸 HPLC 指纹图谱建立[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1380 - 1384.

[30] 苟桦梅, 张毅, 吴燕红, 等. 基于 HPLC 指纹图谱及双标多测法的四妙丸质量评价研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(5): 866 - 874.

[31] 刘静. 明代代表性医家治痹内服方药文献挖掘与整理研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.

[32] 周曦曦, 钟林, 郭伟伟. 苗医"风湿类"疾病和中医"痹证"诊疗方法的比较[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(3): 51 - 53.

[33] 吴越, 刘维. 基于网络药理学探讨四妙丸治疗痛风及高尿酸血症作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(9): 94 - 100.

[34] HUA J, HUANG P, ZHU C M, et al. Anti - hyperuricemic and nephroprotective effects of Modified Simiao Decoction in hyperuricemic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(1): 248 - 252.

[35] 黄春荟, 杜世拔, 翟锐锐. 加味四妙丸介导 SDF - 1/CXCR4 信号通路对痛风性关节炎的治疗作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1707 - 1710.

[36] 王春波. 四妙丸联合非甾体抗炎药治疗湿热型强直性脊柱炎的临床研究[J]. 中西医结合研究, 2019, 11(1): 12 - 15.

[37] 魏春璐. 浮针联合四妙丸治疗急性痛风性关节炎的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.

[38] SILOŞI I, BOLDEANU M V, MOGOANTĂ S Ş, et al. Matrix metalloproteinases (MMP - 3 and MMP - 9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD)[J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55(4): 1317 - 1324.

[39] BRENNER M, LARAGIONE T, GULKO P S. Arthritis severity locus Cia4 is an early regulator of IL - 6, IL - 1β, and NF - κB activators´expression in pristane - induced arthritis[J]. Physiol Genomics, 2013, 45(13): 552 - 564.

[40] 张会良, 蔡亮, 黄伟彦. 膝关节镜治疗痛风性关节炎术后血液指标变化及四妙散加五味消毒饮的干预作用[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(9): 29.

[41] 卢杏芬, 朱玲佳. 丹栀逍遥联合四妙丸加减辅治复发性霉菌性阴道炎肝郁湿热型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(5): 957 - 959.

[42] 柯雅思, 林辉宇, 陈君兰, 等. 四妙丸加减联合四黄水蜜外敷治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的效果[J]. 中国医药指南, 2023, 21(17): 129 - 131.

[43] 蔡群杰. 基于态靶辨证理论探讨桂枝茯苓丸合四妙勇安汤治疗 PCI 术后心绞痛患者的临床疗效[D]. 福州: 福建中医药大学, 2023.

[44] 吴硕. 表面功能化 PLGA 磁性微球在骨髓间充质干细胞分离、扩增和骨再生中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2023.

[45] 蒋淑莲, 陈保安, 吴民祥, 等. 四妙丸治疗膝骨性关节炎併积液临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(35): 24 - 25.

[46] 朱佳骥. 探讨四妙丸汤加减的不同剂型治疗膝骨关节炎的临床疗效及机制[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(2): 42 - 43.

[47] 刘建, 樊冰, 周海蓉, 等. 四妙丸干预实验性兔膝骨关节炎软骨细胞凋亡与增殖的实验研究[C]//第十一届全国中医风湿病学术研讨会专辑. 贵阳, 2006: 93, 100.

[48] 李延红. 滑膜膏配合四妙丸为主治疗儿童髋关节滑膜炎疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(2): 206 - 208.

[49] 刘建. 四妙丸干预膝骨关节炎软骨细胞凋亡与增殖的实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.

[50] BASARAN R, SENOL M, OZKANLI S, et al. Correlation of matrix metalloproteinase (MMP) - 1, - 2, - 3, and - 9 expressions with demographic and radiological features in primary lumbar intervertebral disc disease[J]. J Clin Neurosci, 2017, 41: 46 - 49.

[51] 黎运发. 突出椎间盘新生血管与相关炎性因子研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[52] 唐强军. 加味四妙散治疗腰椎间盘突出症湿热型的疗效分析[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(11): 1710 - 1712.

[53] 梁敏青. 四妙丸加减对湿瘀互结型慢性盆腔炎患者生活质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(16): 92 - 94.

[54] 张慧霄，闫平. 四妙丸合定君生治疗细菌性阴道病 50 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志，2014，30(10)：54－55.
[55] 王科，张洪涛. 四妙丸联合针灸治疗改善输尿管支架置入术后患者尿路刺激症状的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志，2023，29(1)：159－161，165.
[56] 方圆，叶咏菊，江伟华. 江伟华运用四妙丸治疗妇科疾病验案举隅[J]. 浙江中医杂志，2022，57(7)：520.
[57] 仇丽丽. 针刺三阴穴联合四妙丸治疗湿热瘀阻前列腺炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志，2017，31(1)：68－70.
[58] 韩勇. 四妙丸治疗良性前列腺增生症的实验研究和理论探讨[D]. 济南：山东中医药大学，2003.
[59] 李建平，马余鸿，马艳华，等. 碎石清合剂联合四妙丸治疗湿热蕴结型输尿管结石术后疗效及对双 J 管相关症状的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(25)：2768－2770，2775.
[60] 梁立锋，覃靖. 二至丸合四妙散加减治疗 IgA 肾病临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2018，19(2)：157－158.
[61] 张孟列. 四妙丸加味治疗多发性神经病 32 例[J]. 江西中医药，2004，35(1)：53.
[62] 金杰，金晨曦，耿玉杰，等. 四妙丸在疑难脑病治疗中的运用[J]. 中国中医基础医学杂志，2019，25(9)：1322－1323.
[63] 华传金，张志远，徐远. 糖尿病末梢神经病变治验 4 则[J]. 新中医，2007，39(4)：85－86.
[64] 任晓玲，鲍艳举，刘瑞，等. 四妙丸加减治疗肺结节经验[J]. 中医杂志，2023，64(14)：1504－1508.
[65] 董臣庆，高杰，马方琪，等. 四妙丸调控 IL－25－IL－17RA/IL－17RB 对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型的保护作用[J]. 时珍国医国药，2023，34(5)：1029－1032.
[66] 王健. 四妙丸加减联合中药贴脐辅助治疗小儿盗汗(脾虚湿热证)的临床研究[J]. 基层中医药，2023，2(8)：70－75.
[67] 梁欣仪，梅志刚，闻晓东. 基于数据挖掘的四妙丸类方临床应用配伍规律分析[J]. 中草药，2022，53(2)：507－518.
[68] 夏婷，张艳华，陈飞龙，等. HS－SPME－GC－MS 联用分析四妙丸挥发性成分[J]. 中成药，2023，45(6)：2045－2048.
[69] 王峥嵘，郭洁，范焕芳，等. β－榄香烯增强紫杉醇对卵巢癌 OVCAR3 细胞凋亡的促进作用[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(18)：2861－2864，2868.
[70] 陈贵，夏稷子，张华，等. GC 法同时测定艾纳香油中 3 种成分[J]. 中成药，2017，39(8)：1739－1741.
[71] 蔡亚玲，廖加美，彭俊超，等. 艾纳香油中抗炎成分的筛选及其对炎性因子的影响[J]. 天然产物研究与开发，2021，33(3)：402－409.
[72] 钱俊. 加味四妙丸有效部位群指纹图谱及药效物质基础研究[D]. 南京：南京中医药大学，2007.
[73] 刘昌顺，胡艳楠，罗振业，等. 三妙丸与四妙丸中 6 种生物碱在大鼠体内的药动学和肠道吸收差异研究[J]. 中国中药杂志，2021，46(23)：6271－6277.
[74] 张凡，孟莉，刘蓬蓬，等. 黄柏生品与盐炙品中生物碱类成分在大鼠肾组织脏器中的吸收差异[J]. 中成药，2020，42(11)：2954－2959.
[75] 于丹，张慧. 基于 UPLC－Q－TOF－MS 的茅苍术入血成分及其抗溃疡的网络药理学机制研究[J]. 药学研究，2021，40(12)：775－780.
[76] 颜月园. 散结镇痛胶囊化学组分及入血成分研究[D]. 南京：南京中医药大学，2012.
[77] 阙涵韵，罗秋林，王楠，等. 盐黄柏炮制历史沿革和机制的研究进展及其质量标志物(Q－Marker)预测分析[J]. 中草药，2022，53(22)：7242－7253.
[78] 彭迪，徐海星，许沛虎，等. 基于指纹图谱及网络药理学的苍术质量标志物预测[J]. 中药材，2022，45(6)：1411－1417.
[79] 伍清芳，何苗，刘友平，等. 薏苡仁中无机元素营养指数分析及重金属污染评价[J]. 中药与临床，2021，12(3)：29－33.
[80] 李存红，符德学，侯艳. 怀牛膝的化学成分和分析方法研究进展[J]. 焦作大学学报，2022，36(1)：88－91.
[81] 窦增娥，姚惠青，赵永祥，等. 基于“肺与大肠相表里”复方苍术方治疗慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药，2021，16(1)：137－141.
[82] 杨雪丽，薛建华，陈天阳，等. 苍术酮对肝癌 HepG2 细胞活性、凋亡的影响及其相关机制[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(11)：2589－2594.
[83] RONG Q F，HAN B S，LI Y F，et al. Berberine reduces lipid accumulation by promoting fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells of the diabetic kidney[J]. Front Pharmacol，2022，12：729384.
[84] CHEN L C，ZHANG S Y，ZI Y，et al. Functional *Coix* seed protein hydrolysates as a novel agent with potential hepatoprotective effect[J]. Food Funct，2020，11(11)：9495－9502.
[85] 胡娅娅，陈阳，李文娜，等. 牛膝对小鼠非酒精性脂肪肝改善作用研究[J]. 营养学报，2018，40(1)：93－95.
[86] 郑丽婷，周鸿，刘奕明，等. 黄柏碱对 α－葡萄糖苷酶的体外抑制作用[J]. 南京中医药大学学报，2020，36(6)：853－858.
[87] 王金梅，张旭，康文艺. 苍术及其麸炒品抗氧化活性研究[J]. 精细化工，2010，27(7)：664－666.
[88] 张建民，张娜娜，崔璀，等. 薏苡仁提取物改善大鼠非酒精性脂肪肝游离脂肪酸的代谢机制研究[J]. 中国药师，2017，20(1)：25－29.
[89] 陈秋，夏永鹏，邱宗荫. 蜕皮甾酮对胰岛素抵抗细胞模型胰岛素敏感性和糖代谢的影响[J]. 中国药理学通报，2006，22(4)：460－464.
[90] XU L Q，LIN G S，YU Q X，et al. Anti－hyperuricemic and nephroprotective effects of dihydroberberine in potassium oxonate－and hypoxanthine－induced hyperuricemic mice[J]. Front Pharmacol，2021，12：645879.
[91] 袁红宇，孟玲，欧宁，等. 苍术、买麻藤抗高尿酸活性部位筛选[J]. 现代中药研究与实践，2011，25(1)：34－36，33.
[92] 林恋竹. 薏苡仁麸皮多酚及其降尿酸作用机理研究[D]. 广州：广华南理工大学，2018.
[93] 吴娟. 应用大鼠急性痛风性关节炎和高尿酸血症模型研究三妙丸方中牛膝“引药下行”作用[D]. 合肥：安徽医科大学，2015.
[94] 曾丽莹，邓伊健，陈洁瑜，等. 基于网络药理学和分子对接探讨四妙丸治疗高尿酸血症的作用机制[J]. 南方医科大学学报，2021，41(4)：579－587.