DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.009

大青叶化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析

杨立国[1,2],沈细文[1,2],包文龙[1,2]
(1.内蒙古民族大学蒙医药学院,内蒙古 通辽 028000;2.蒙药研发国家地方联合工程研究中心,内蒙古 通辽 028000)

摘要:大青叶为十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort.的干燥叶,其化学成分主要包括生物碱、有机酸、黄酮、木脂素等,具有抗病毒、抗内毒素、抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用。基于大青叶化学成分和药理作用的研究进展,从质量传递与溯源、植物亲缘学与成分特有性、成分有效性、成分可测性等方面对大青叶的质量标志物进行了预测分析,初步预测靛玉红、靛蓝、色胺酮、4(3H)-喹唑酮、1,2,2′-tri-O-E-sinapoyl-β-gentiobiose、1,2,6′-tri-O-E-sinapoylgentiobiose、异牡荆素、异金雀花素、落叶松脂素等成分可作为大青叶质量标志物的候选化合物,为完善大青叶质量评价体系提供了参考。

关键词:大青叶;化学成分;药理作用;质量标志物
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0046-12

Research Progress of Chemical Composition and Pharmacological Effects of Daqingye (Isatidis Folium) and Its Quality Marker Prediction Analysis

YANG Liguo[1,2],SHEN Xiwen[1,2],BAO Wenlong[1,2]
(1. College of Mongolian Medicine and Pharmacy,Inner Mongolia Minzu University,Tongliao 028000,Inner Mongolia,China;
2. National and Local Joint Engineering Research Center for Mongolian Medicine Research and Development,Tongliao 028000,Inner Mongolia,China)

Abstract:Daqingye(Isatidis Folium) is the dried leaves of Songlan(*Isatis indigotica* Fort). Its chemical composition mainly includes alkaloids,organic acids,flavonoids,lignans,etc.,with antiviral,anti-endotoxin,anti-inflammatory,antibacterial,antioxidant,anti-tumor,immune regulation and other effects. Based on the research progress of chemical components and pharmacological effects of Daqingye(Isatidis Folium),the quality markers of Daqingye(Isatidis Folium) were predicted and analyzed from the aspects of transmission and traceability,plant genetics,chemical component specificity,effectiveness and measurability. It is predicted that indirubin,indigo,tryptanthrin,4(3H)-quinazolinone,1,2,2′-tri-O-E-sinapoyl-β-gentiobiose,1,2,6′-tri-O-E-sinapoylgentiobiose,isovitexin,isoscoparin and lariciresinol can be used as the candidate compounds of the quality markers of Daqingye(Isatidis Folium),which can provided a reference for improving the quality evaluation system of Daqingye(Isatidis Folium).

Keywords:Daqingye(Isatidis Folium);chemical composition;pharmacological effects;quality markers

大青叶为十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort.的干燥叶,味苦、性寒,具有清热解毒、凉血消斑的功效,临床上广泛应用于温病高热、神昏、发斑发疹、痄腮等症[1],主产于黑龙江、甘肃、河南、新疆、内蒙古、宁夏等地[2]。大青叶史载于《名医别录》,谓之"味苦,大寒,无毒,主治时气头痛、大热、口疮,三四月采茎,阴干",被列为中品,一直沿用至今[3]。2020年版《中华人民共和国药典》(一部)大青叶含量测定指标仅限于靛玉红,无法全面反映并科学评价大青叶药材的质量,有必要对其进行提升和完善。为提升和完善中药质量控制水平,刘昌孝院士提出中药质量标志物的新概念[4],引起了学术界和产业界的高度重视,现已成为中药质量研究的前沿和焦点[5]。本文总结了大青叶的化学成分和药理作用,并从质量传递与溯源、植物亲缘学及成分特有性、成分有效性和可测性等多个方面探讨了大青叶的质量标志物,旨在为后期建立科学合理的质量控制体系提供理论依据。

基金项目:国家自然科学基金项目(82260681);内蒙古民族大学科学技术处蒙药研发国家地方联合工程研究中心开放基金项目(MDK2024013)

作者简介:杨立国(1985-),男,河北承德人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:蒙药药效物质基础。

1 化学成分

通过文献检索发现,大青叶中的化学成分主要有生物碱类、有机酸类、黄酮类、木脂素类、挥发性成分和其他类成分。

1.1 生物碱类

生物碱是菘蓝属植物的特征性成分,也是大青叶的主要活性成分。大青叶中生物碱类成分种类丰富,可归纳为以下4类:吲哚类生物碱、喹唑啉酮类生物碱、喹啉类生物碱、酰胺及其他类生物碱。

1.1.1 *吲哚类生物碱* 吲哚类生物碱是大青叶中较为常见的一类成分。该类成分可归纳为以下几类:吲哚酮类(4,10,13~16,36,38,41,62,65)、吲哚乙腈类(37,60,69,71-74)、吲哚酚苷类(18,46~52,59)、吲哚甲酸及其衍生物类(44,66)、吲哚乙酰胺类(75)、吲哚二聚体(1,2,11)、吲哚三聚体(45)、吲哚四聚体(5)。另外,吲哚环可分别与吡啶、哌啶、噻嗪、喹啉或

喹唑啉酮骈合形成吲哚吡啶骈合物(57)、吲哚哌啶骈合物(68)、吲哚噻嗪骈合物(61)、吲哚喹啉骈合物(7,43)或吲哚喹唑啉酮骈合物(12);吲哚环 3 - 位还可与吡咯里西啶形成螺环化合物(25 ~ 28)。

1.1.2 喹唑啉酮类生物碱 喹唑啉酮类生物碱是指分子中包含苯并嘧啶酮结构的一类成分,以广泛存在于产蓝植物中的色胺酮(tryptanthrin,6)为代表。该类成分 2 - 位和 3 - 位较为活泼,可被脂肪链取代,也可与其他环进行骈合。根据其结构特征可将该类成分归纳为以下几类:简单喹唑啉酮类(8)、1 - 取代喹唑啉酮类(40)、2 - 取代喹唑啉酮类(29,30)、3 - 取代喹唑啉酮类(23,24)、2,4 - 喹唑啉二酮类(3,19,20)。另外,喹唑啉酮可分别与吲哚、吡咯、二氮杂八元环骈合形成吲哚喹唑啉酮骈合物(6,12,42)、吡咯喹唑啉酮骈合物(9,40)、二氮杂八元环喹唑啉酮骈合物(39)。

1.1.3 喹啉类生物碱 喹啉类生物碱可在 2 - 位或 4 - 位形成酮(53,58,67),2 - 位或 4 - 位还可被羧基取代(43,67),2 - 位和 3 - 位可与吲哚环骈合形成吲哚喹啉骈合物(7,43),3 - 位和 4 - 位可分别与哌啶、吡咯里西啶、吲哚里西啶骈合形成哌啶喹啉骈合物(54)、吡咯里西啶喹啉骈合物(53)、吲哚里西啶喹啉骈合物(58)。

1.1.4 酰胺及其他类生物碱 除吲哚类、喹唑啉酮类、喹啉类生物碱外,还从大青叶中分离得到 7 个酰胺类生物碱(21 ~ 22,31 ~ 35),该类成分可看作邻氨基苯甲酰胺衍生物,其中氨基氮上 1 个氢被甲氧基羰基取代,酰胺氮被不同脂肪链取代,该类成分可能为喹唑啉酮类生物碱的生合成前体。另外,还从大青叶中分离得到 2 个苯并氮杂萘类生物碱(55 ~ 56)、1 个吡啶甲酰胺类生物碱(63)、1 个吡咯二酮类生物碱(64)、1 个邻硝基苯基脲衍生物(70)。

大青叶中生物碱类成分的名称及结构详见表 1、图 1。

1.2 有机酸类

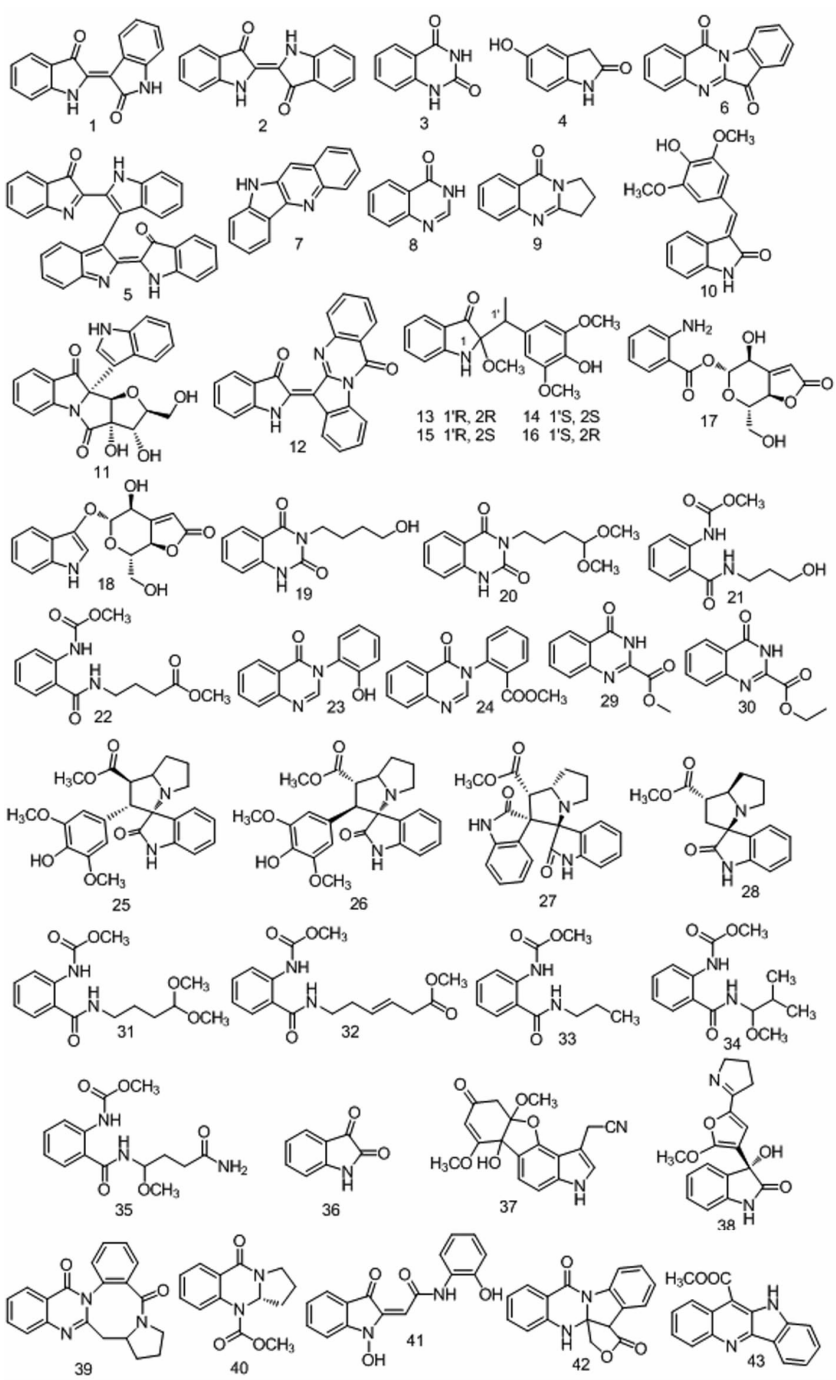
大青叶中存在大量有机酸类成分,该类成分可分为两大类:脂肪酸类和芳香酸类。脂肪酸类包括琥珀酸(succinic acid,79)、亚油酸(linoleic acid,82)、硬脂酸(stearic acid,83)、十七碳 - 9 - 烯酸(9 - heptadecenoic acid,88)。芳香酸类又可分为以下几类:酚酸及其衍生物类(76,78,80,90 ~ 92,100)、苯丙酸及其衍生物类(81,84 ~ 86,89,94 ~ 95,97 ~ 99,101)、苯甲酸及其衍生物类(87,93)、吡啶甲酸类(77)、苯丁酸类(96)。大青叶中有机酸类成分的名称及结构详见表 2、图 2。

表 1 大青叶中生物碱类成分

序号	名称	参考文献	序号	名称	参考文献
1	indirubin (靛玉红)	[6]	32	isatiscaloids B	[16]
2	indigo (靛蓝)	[6]	33	isatiscaloids C	[16]
3	2,4(1H,3H) - quinazolinedione [2,4(1H,3H) - 喹唑二酮]	[6]	34	isatiscaloids D	[16]
			35	isatiscaloids E	[16]
4	5 - hydroxy - 2 - indolinone (5 - 羟基 - 2 - 吲哚酮)	[6]	36	isatin (靛红)	[17]
5	bisindigotin	[7]	37	isatindoleacetonitriline A	[18]
6	tryptanthrin (色胺酮)	[8]	38	isatindigotindoline E	[18]
7	10H - indolo[3,2 - b]quinoline	[9]	39	cycloanthranilylproline A	[18]
8	4(3H) - quinazolinone [4(3H) - 喹唑酮]	[9]	40	deoxyvsicinone A	[18]
9	deoxyvasicinone (脱氧鸭嘴花酮碱)	[9]	41	(2E) - N - ? (2 - hydroxyphenyl) - 2 - (1 - hydroxy - 3 - oxoindolin - 2 - ylidene) acetamide	[19]
10	(E) - 3 - [3′,5′ - dimethoxy - 4′ - hydroxybenzylidene] - 2 - indolinone	[9]			
			42	phaitanthrin D	[19]
11	isatisine A	[10]	43	methyl quindoline - 11 - carboxylate	[19]
12	qingdainone (青黛酮)	[11]	44	cephalandole B	[19]
13	isatidifoliumindolinone A	[12]	45	2,2 - di(3 - indolyl) - 3 - indolone	[19]
14	isatidifoliumindolinone B	[12]	46	isatidifoliumoside A	[20]
15	isatidifoliumindolinone C	[12]	47	epiisatidifoliumoside A	[20]
16	isatidifoliumindolinone D	[12]	48	isatidifoliumoside B	[20]
17	indiforine A	[13]	49	epiisatidifoliumoside B	[20]
18	indiforine B	[13]	50	isatidifoliumoside C	[20]
19	indiforine C	[13]	51	epiisatidifoliumoside C	[20]
20	indiforine D	[13]	52	isatidifoliumoside D	[20]
21	indiforine E	[13]	53	isatinoline A	[21]
22	indiforine F	[13]	54	isatinoline B	[21]
23	3 - (2′ - hydroxyphenyl) - 4 - (3H) - quinazolinone	[13]	55	isatinoline C	[21]
24	methyl 2 - [4 - oxoquinazolin - 3(4H) - yl]benzoate	[13]	56	(11aS) - 2,3 - dihydro - 1H - pyrrolo[2,1 - c][1,4]benzodiazepine - 5,11(10H,11aH) - dione	[21]
25	isatindigotindoline A	[14]			
26	isatindigotindoline B	[14]	57	isatinoline D	[21]
27	isatindigotindoline C	[14]	58	isaindigotidione	[21]
28	isatindigotindoline D	[14]	59	indican (靛苷)	[22]
29	methyl 3,4 - dihydro - 4 - oxoquinazoline - 2 - carboxylate	[15]	60	indole - 3 - acetonitrile - 6 - O - β - D - glucopyranoside (吲哚 - 3 - 乙腈 - 6 - O - β - D - 吡喃葡萄糖苷)	[22]
30	ethyl 3,4 - dihydro - 4 - oxoquinazoline - 2 - carboxylate	[15]			
31	isatiscaloids A	[16]	61	rutalexin	[22]

续表 1 大青叶中生物碱类成分

序号	名称	参考文献	序号	名称	参考文献
62	3 – hydroxy – 3 – (2 – hydroxyethyl) indolin – 2 – one	[23]	71	indole – 3 – acetonitrile – 2 – S – β – D – glucopyranoside (吲哚 – 3 – 乙腈 – 2 – S – β – D – 吡喃葡萄糖苷)	[25]
63	nicotinamide (烟酰胺)	[23]	72	indole – 3 – acetonitrile – 4 – methoxy – 2 – S – β – D – glucopyranoside (吲哚 – 3 – 乙腈 – 4 – 甲氧基 – 2 – S – β – D – 吡喃葡萄糖苷)	[25]
64	safowerine A	[23]	73	cappariloside A	[25]
65	indoline – 2 – one – 5 – O – β – D – glucopyranoside (吲哚 – 2 – 酮 – 5 – O – β – D – 吡喃葡萄糖苷)	[23]	74	4 – hydroxyindole – 3 – acetonitrile (4 – 羟基 – 吲哚 – 3 – 乙腈)	[26]
66	indole – 3 – carboxylic acid – 6 – O – β – D – glucopyranoside (吲哚 – 3 – 甲酸 – 6 – O – β – D – 吡喃葡萄糖苷)	[23]	75	3 – acetamido – indole sulfonamide (3 – 乙酰胺基 – 吲哚磺酰胺)	[26]
67	transtorine	[23]			
68	anoectochine	[23]			
69	indole – 3 – acetonitrile (吲哚 – 3 – 乙腈)	[23]			
70	N – butyl – N′ – (2′ – nitrophenyl) urea	[24]			



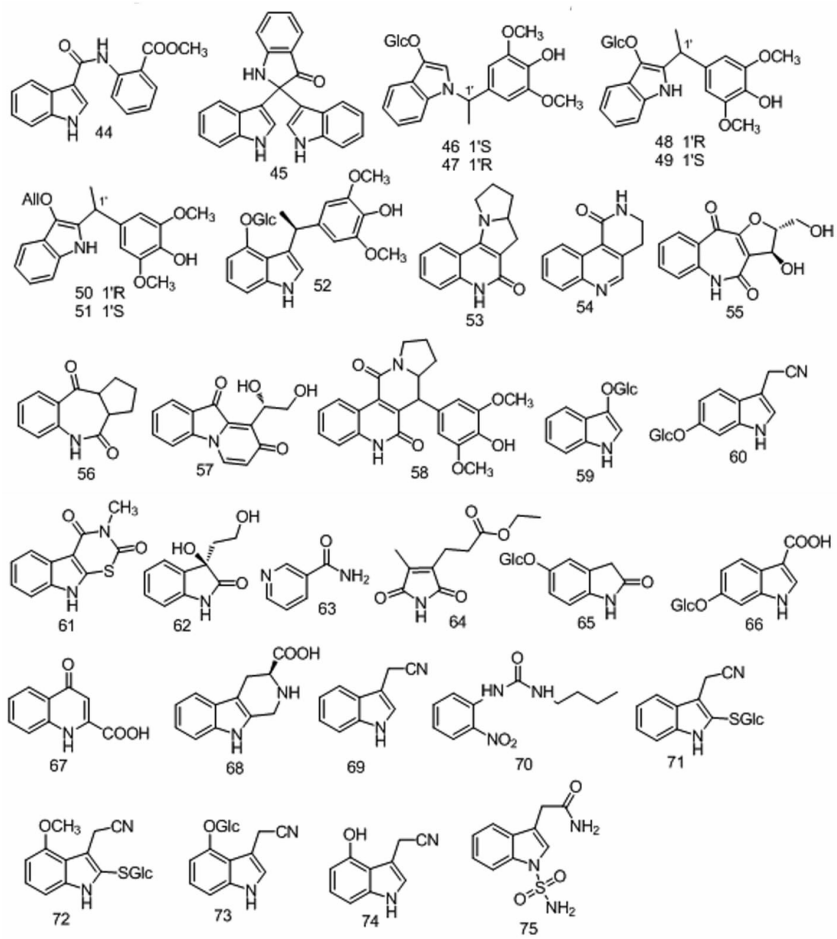


图 1 大青叶中生物碱类成分结构

表 2 大青叶中有机酸类成分

序号	名称	参考文献	序号	名称	参考文献
76	syringic acid（丁香酸）	[27]	90	2,6 - dimethoxy - 4 - hydroxy - phenol - 1 - O - β - D - glucopyranoside	[24]
77	nicotinic acid（烟酸）	[27]	91	isotachioside	[24]
78	salicylic acid（水杨酸）	[27]	92	tachioside	[24]
79	succinic acid（琥珀酸）	[27]	93	2 - acetylaminobenzoic acid（2 - 乙酰胺基苯甲酸）	[24]
80	vanillin（香草醛）	[28]	94	sinapic acid（芥子酸）	[24]
81	syringin（丁香苷）	[28]	95	1 - sinapoylglucose（1 - 芥子酰葡萄糖）	[24]
82	linoleic acid（亚油酸）	[28]	96	trans - 4 - phenyl - 3 - butenoic acid（反式 - 4 - 苯基 - 3 - 丁烯酸）	[24]
83	stearic acid（硬脂酸）	[29]	97	2 - (4 - hydroxy - 3,5 - dimethoxyphenyl) succinic acid	[25]
84	1,2,2′- trisinapoylgentiobiose	[22]	98	3 - (4 - hydroxy - 3,5 - dimethoxyphenyl) pentanedioic acid	[25]
85	1,2,6′- trisinapoylgentiobiose	[22]	99	(E) - 3 - [4 - (1 - carboxy - 2 - hydroxyethoxy) - 3,5 - dimethoxyphenyl] acrylic acid	[30]
86	1,2 - disinapoylgentiobiose	[26]	100	leucodrin	[30]
87	ortho - aminobenzoic acid - 7 - O - β - D - glucopyranosyl ester	[22]	101	coniferin（松柏苷）	[31]
88	9 - heptadecenoic acid（十七碳 - 9 - 烯酸）	[24]			
89	(7R,8S) - erythro - guaiacylglycerol	[24]			

1.3 黄酮类

大青叶中的黄酮类成分可分为两大类：黄酮碳苷类和黄酮氧苷类。黄酮碳苷类包括异金雀花素（isoscoparin，102）及其衍生物（103）、异牡荆素（isovitexin，104）及其衍生物（105，107）、异荭草素（isoorientin，108）及其衍生物（106）、肥皂草素（saponarin，109）、香叶木素 - 6 - C - β - D - 葡萄糖苷（6 - C - β - D - glucopyranosyldiosmetin，110）、金圣草素 - 6 - C - β - D - 葡萄糖基 - (1→3) - β - D - 葡萄糖苷[chrysoeriol - 6 - C - β - D - glucopyranosyl - (1→3) - β - D - glucopyranoside，111]。黄酮氧苷类包括芹菜素 - 7 - O - β - D - 葡萄糖苷（apigenin - 7 - O - β - D - glucopyranoside，112）、木犀草素 - 7 - O - β - D - 葡萄糖苷 - 3′- 甲基醚（luteolin - 7 - O - β - D - glucopyranoside - 3′- methyl ether，113）和芦丁（rutin，114）。大青叶中黄酮类成分的名称及结构详见表 3、图 3。

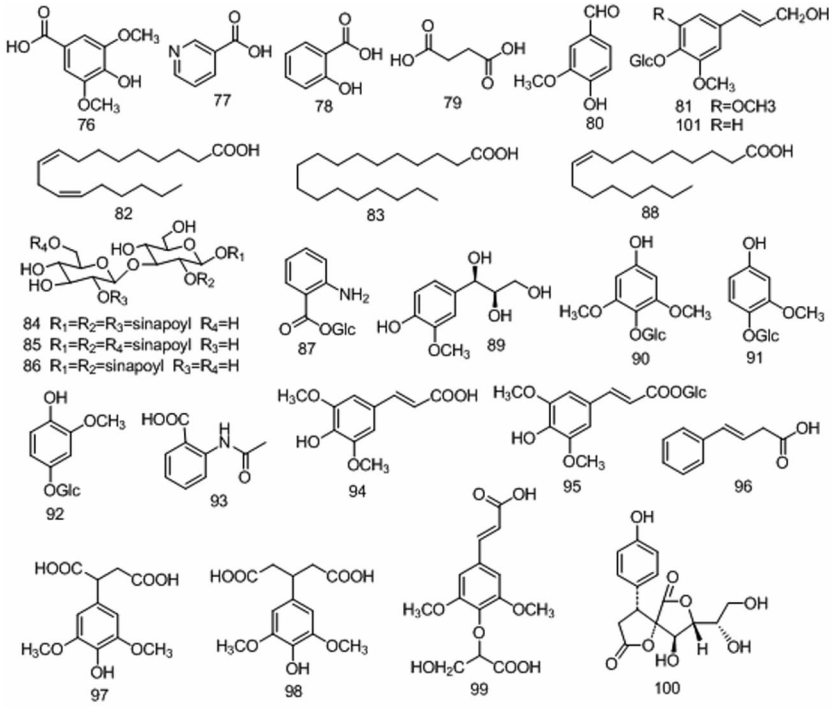


图 2 大青叶中有机酸类成分结构

表 3 大青叶中黄酮类成分

序号	名称	参考文献
102	isoscoparin（异金雀花素）	[32]
103	isoscoparin－3′－O－glucopyranoside	[32]
104	isovitexin（异牡荆素）	[32]
105	isovitexin3′－O－glucopyranoside	[32]
106	isoorientin－3′－O－glucopyranoside	[33]
107	isovitexin－6′－O－glucopyranoside	[33]
108	isoorientin（异荭草苷）	[33]
109	saponarin（肥皂草苷）	[33]
110	6－C－β－D－glucopyranosyldiosmetin	[9]
111	chrysoeriol－6－C－β－D－glucopyranosyl－(1→3)－β－D－glucopyranoside	[22]
112	apigenin－7－O－β－D－glucopyranoside	[22]
113	luteolin－7－O－β－D－glucopyranoside－3′－methyl ether	[22]
114	rutin（芦丁）	[22]

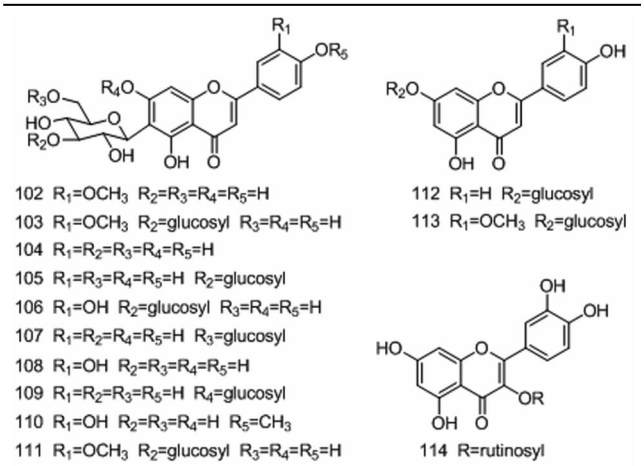


图 3 大青叶中黄酮类成分结构

1.4 木脂素类

木脂素是一类由苯丙素氧化聚合而成的天然产物，通常为苯丙素的二聚物，少数为三聚物甚至四聚物。木脂素类也是大青叶中一类重要的次级代谢产物。截至目前，已从大青叶中分离得到 12 个木脂素类成分，根据其结构特征可分为以下几类：双四氢呋喃类（115～120）、芳基四氢萘类（121）、四氢呋喃类（122～126）。大青叶中木脂素类成分的名称及结构详见表 4、图 4。

表 4 大青叶中木脂素类成分

序号	名称	参考文献
115	(＋)－pinoresinol［(＋)－松脂素］	[34]
116	(＋)－pinoresinol－4－O－β－glucopyranoside	[34]
117	(－)－syringaresinol［(－)－丁香脂素］	[34]
118	(－)－syringaresinol－4－O－β－glucopyranoside	[34]
119	(＋)－medioresinol	[34]
120	(＋)－eucommin A	[34]
121	(＋)－isolariciresinol［(＋)－异落叶松脂素］	[34]
122	lariciresinol（落叶松脂素）	[34]
123	5－methoxylariciresinol	[34]
124	5,5′－dimethoxylariciresinol	[34]
125	lariciresinol－4′－O－β－D－glucopyranoside	[22]
126	lariciresinol－9－O－β－D－glucopyranoside	[22]

1.5 挥发性成分

挥发性成分具有广泛的生物活性，亦是大青叶中一类重要成分。大青叶中的挥发性成分比较复杂，根据其结构特征可分为以下几类：萜类（143，149～151，154）、芳香族化合物（136，142，144～145，148）、脂肪族化合物（127～134，137～141，146～147，152～153，155～156）、其他类化合物（135）。大青叶中挥发性成分的名称及结构详见表 5、图 5。

1.6 其他类成分

除了以上 5 类主要成分外，大青叶中还含有一些其他类成

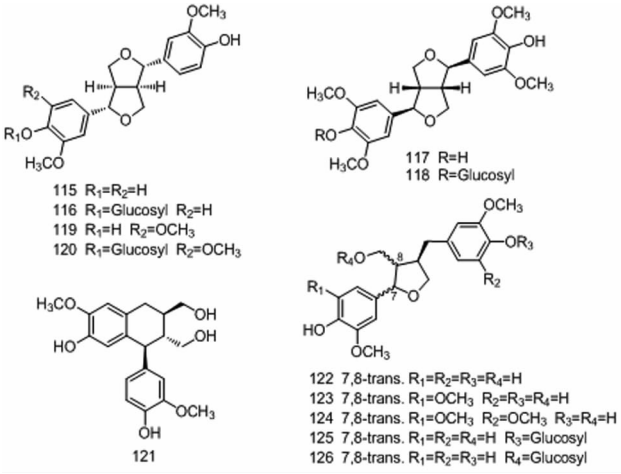


图 4 大青叶中木脂素类成分结构

分,包括降倍半萜类(157 ~ 162)、氨基酸类(163 ~ 164)、碱基类(165)、核苷类(166 ~ 169)、焦脱镁叶绿酸衍生物类(170 ~ 171)、甾体类(172)。大青叶中其他类成分的名称及结构详见表 6、图 6。

表 5 大青叶中挥发性成分

序号	名称	参考文献
127	isovaleraldehyde (异戊醛)	[35]
128	methyl vinyl ketone (甲基乙烯基甲酮)	[35]
129	1 - pentanol (1 - 戊醇)	[35]
130	hexanal (己醛)	[35]
131	leaf alcohol (叶醇)	[35]
132	hexyl alcohol (正己醇)	[35]
133	cyclohexanol (环己醇)	[35]
134	heptaldehyde (庚醛)	[35]
135	2,6 - dimethylpyrazine (2,6 - 二甲基吡嗪)	[35]
136	benzaldehyde (苯甲醛)	[35]
137	1 - octen - 3 - ol (1 - 辛烯 - 3 - 醇)	[35]
138	6 - methyl - 5 - hepten - 2 - one (6 - 甲基 - 5 - 庚烯 - 2 - 酮)	[35]
139	1,2 - dimethyl - 3 - methylene - cyclopentane (1,2 - 二甲基 - 3 - 亚甲基 - 环戊烷)	[35]
140	ethyl caproate (正己酸乙酯)	[35]
141	octanal (辛醛)	[35]
142	4 - ethyl - 1,2 - dimethyl - benzene (4 - 乙基邻二甲苯)	[35]
143	limonene (柠檬烯)	[35]
144	benzyl alcohol (苯甲醇)	[35]
145	phenylacetaldehyde (苯乙醛)	[35]
146	nonanal (壬醛)	[35]
147	2,6 - dimethyl - cyclohexanol (2,6 - 二甲基环己醇)	[35]
148	phenethyl alcohol (苯乙醇)	[35]
149	camphor (樟脑)	[35]
150	2,6,6 - trimethyl - 1 - cyclohexene - 1 - carboxaldehyde (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 甲醛)	[35]
151	5 - methyl - 2 - (1 - methylethylidene) - cyclohexanone [5 - 甲基 - 2 - (1 - 甲基亚乙基)环己酮]	[35]
152	dodecane (正十二烷)	[35]
153	4 - (2,6,6 - trimethyl - 1 - cyclohexenyl) - 3 - buten - 2 - one[4 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯基) - 3 - 丁烯 - 2 - 酮]	[35]
154	1 - tridecene (1 - 十三烯)	[35]
155	tetradecane (正十四烷)	[35]

表 6 大青叶中其他类成分

序号	名称	参考文献
157	5β,6α - dihydroxy - 3β - (β - D - glucopyranosyl) - 7 - megastigmen - 9 - one	[30]
158	(6R,9S) - 3 - oxo - α - ionol - β - D - glucopyranoside	[30]
159	(6R,9R) - 3 - oxo - α - ionol - β - D - glucopyranoside	[30]
160	saussureoside B	[30]
161	(3S,5R,6R,7E,9S) - megastigman - 7 - ene - 3,5,6,9 - tetrol 3 - O - β - D - glucopyranoside	[24]
162	loliolide	[36]
163	phenylalanine (苯丙氨酸)	[23]
164	L - tryptophan (L - 色氨酸)	[23]
165	hypoxanthine (次黄嘌呤)	[23]
166	adenosine (腺苷)	[23]
167	2′- O - methluridine (2′- 甲氧基尿苷)	[23]
168	thymidine (胸苷)	[23]
169	liguadenosine B	[22]
170	ethyl pyrophaeophorbide A	[36]
171	methyl pyrophaeophorbide A	[36]
172	β - rosasterol (β - 扶桑甾醇)	[6]

2 药理作用

现代药理学研究表明,大青叶具有抗病毒作用、抗内毒素作用、抗炎作用、抗菌作用、抗氧化作用、抗肿瘤作用、免疫调节作用和其他作用。

2.1 抗病毒作用

近年来,非典型性肺炎、甲型流感引起的急性呼吸道传染病、新型冠状病毒感染等病毒性传染病日趋流行,大青叶的抗病毒作用得到越来越多的关注。大青叶具有广泛的抗病毒作用,对流感病毒、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒、登革病毒、呼吸道合胞病毒、伪狂犬病病毒、巨细胞病毒、人腺病毒等均有抑制作用。

2.1.1 抗流感病毒 4(3H) - 喹唑酮是大青叶主要成分之一,许涛[37]采用细胞病变观察法和噻唑蓝比色法(MTT 法),研究了 4(3H) - 喹唑酮对甲 I 型流感病毒处理的犬肾 MDCK 细胞的保护作用和 4(3H) - 喹唑酮对甲 I 型流感病毒在 MDCK 细胞中增殖的影响,发现 4(3H) - 喹唑酮在 72 h 内能够阻止甲 I 型流感病毒吸附到靶细胞并能抑制甲 I 型流感病毒的增殖。刘钊等[38]采用细胞病变观察法和 MTT 法研究了大青叶 4 个单体成分体外抗 H1N1 流感病毒的作用,发现 4 个单体成分对流感病毒无直接灭活作用,不能阻止流感病毒的吸附,但能抑制流感病毒在 MDCK 细胞内的生物合成。LIU Z 等[39]采用 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠模型研究了大青叶单体成分的体内抗流感病毒作用,发现该单体成分可降低模型小鼠肺指数和血凝滴度,显著降低小鼠死亡率并延长存活时间。DENG Y P 等[40-41]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 4 个萃取物:石油醚萃取物、氯仿萃取物、乙酸乙酯萃取物和正丁醇萃取物,发现上述 4 个萃取物均具有较好体外抗甲型流感病毒作用,作用方式为影响病毒穿入细胞;另外,乙酸乙酯萃取物能提高流感病毒感染小鼠的存活率、减缓小鼠体质量下降速率、减轻小鼠肺组织病变程度、降低肺炎小鼠肺指数和流感病毒 RNA 水平,具有较好的体内抗甲型流感病毒作用。罗芬[42]将甲型流感病毒反向遗传八质粒病毒包装系统共转染进混养的人类胚胎肾细胞和狗肾细胞,并检测了大青叶水提取物体外抗

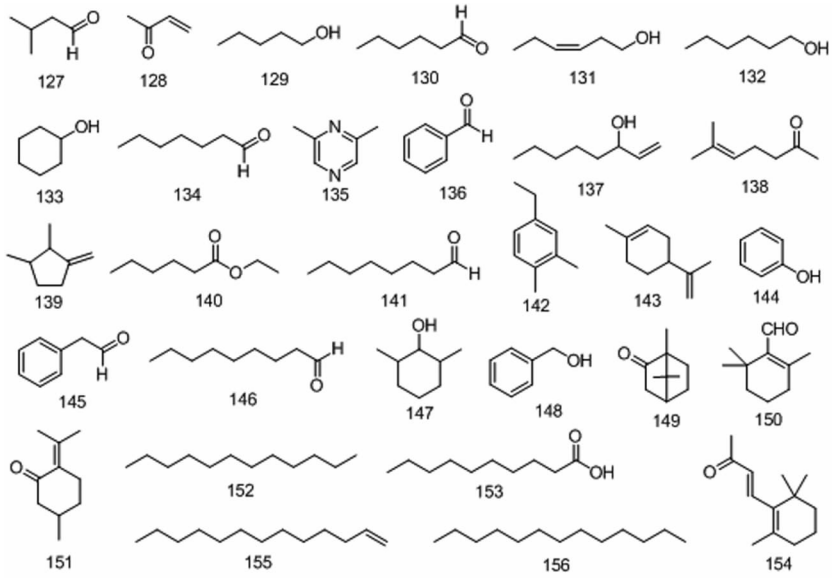


图 5 大青叶中挥发性成分结构

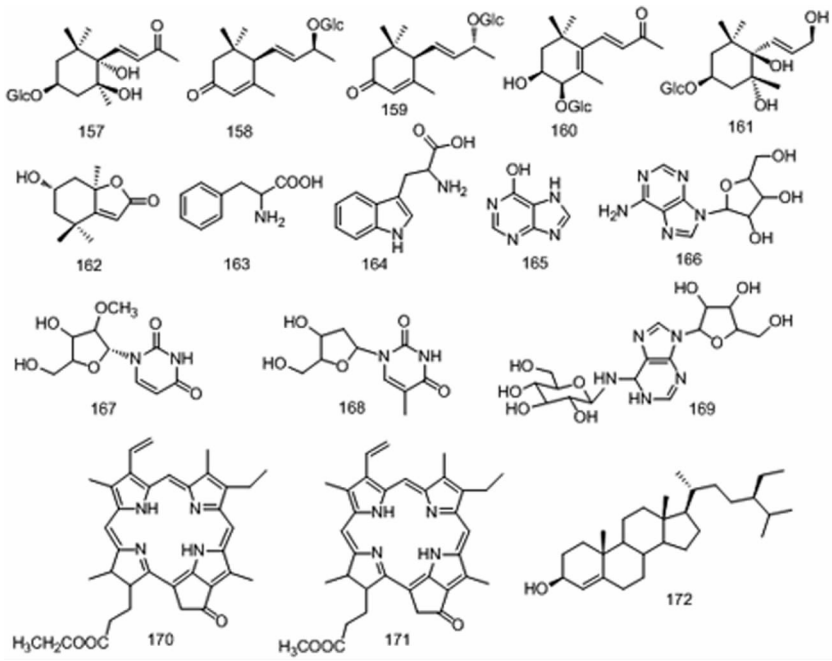


图 6 大青叶中其他类成分结构

甲型流感病毒的活性，发现大青叶水提取物具有较好的抗甲型流感病毒活性，其作用机制可能与增强机体免疫力相关。

2.1.2 抗柯萨奇病毒 病毒性心肌炎是病毒感染引起心肌细胞的变性坏死和间质炎细胞浸润及纤维渗出的过程，临床上以柯萨奇 B_3 病毒（Coxsackie virus B_3，CVB_3）引起的心肌炎较为常见，大青叶具有抗 CVB_3 的作用。张香兰[43]采用体外培养的 SD 大鼠乳鼠心肌细胞，通过光镜观察、组织化学染色、生化指标检测等方法，发现大青叶对感染 CVB_3 的 SD 大鼠乳鼠心肌细胞具有抗病毒和保护作用，机制为阻止 CVB_3 的吸附和抑制 CVB_3 在心肌细胞内的复制。李小青[44]采用 CVB_3 小鼠心肌炎模型，通过电镜观察、免疫组化等方法，发现大青叶在感染早期显著影响心肌组织的病理改变，机制可能为大青叶刺激细胞内溶酶体增多进而减轻病毒本身对心肌细胞的直接损害。马伏英等[45]采用细胞培养技术研究了大青叶对 CVB_3 引起的细胞病变的抑制作用，发现大青叶对 CVB_3 增殖的不同环节均有抑制作用。刘钊等[46]采用细胞病变观察法和 MTT 法研究了大青叶 4 个单体成分体外抗 CVB_3 的作用，发现 4 个单体成分对 CVB_3 无直接灭活作用，不能阻止 CVB_3 的吸附，但能抑制 CVB_3 在人喉癌上皮细胞 Hep－2 内的生物合成。DENG Y P 等[40－41]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 4 个萃取物：石油醚萃取物、氯仿萃取物、乙酸乙酯萃取物和正丁醇萃取物，发现上述 4 个萃取物均具有较好的体外抗 CVB_3 作用，作用方式为影响病毒穿入细胞。

2.1.3 抗单纯疱疹病毒 武汉医学院附属第一医院眼科医生[47]采用大青叶洗眼剂治疗 37 例单纯疱疹角膜炎患者，除 8 例中途因故停止治疗外，其余 29 例最后均达到角膜荧光素染色阴性，角膜上皮长好，平均疗程 10.3 d。乔凤霞[48]采用大青叶注射液滴眼或结膜下注射治疗单纯疱疹病毒性角膜炎患者

78 例(97 眼),发现树枝状角膜炎治愈率为 95%,平均治愈时间为 19.27 d;地图状角膜溃疡治愈率为 92.1%,平均治愈时间为 28.26 d;深部溃疡治愈率为 89.32%,平均治愈时间为 35.45 d。方建国等[49]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 5 个萃取物:石油醚萃取物(部位Ⅰ)、氯仿萃取物(部位Ⅱ)、乙酸乙酯萃取物(部位Ⅲ)、正丁醇萃取物(部位Ⅳ)和萃取剩余物(部位Ⅴ),并评价上述萃取物抗单纯疱疹病毒Ⅰ型(Herpes simplex virus-Ⅰ,HSV-Ⅰ)的活性,发现部位Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ对 HSV-Ⅰ有直接灭活作用,部位Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ有抑制 HSV-Ⅰ生物合成作用,部位Ⅳ能显著降低 HSV-Ⅰ脑炎小鼠死亡率。喻淑庆等[50]采用细胞病变观察法和改良 MTT 法研究了大青叶提取物抗单纯疱疹病毒Ⅱ型(HSV-Ⅱ)的活性,发现大青叶提取物具有一定的体外抗 HSV-Ⅱ感染效果,机制为抑制病毒在细胞内的复制增殖。

2.1.4 抗登革病毒 洪文艳等[51]以白纹伊蚊 C6/36 细胞为宿主细胞,通过观察细胞病变效应和改良 MTT 法研究了大青叶提取物抗登革病毒Ⅱ型(Dengue virus-Ⅱ,DENV-Ⅱ)的作用,发现大青叶提取物对 DENV-Ⅱ无直接灭活作用,也无抗 DENV-Ⅱ吸附细胞的作用,但能抑制 DENV-Ⅱ在细胞内的复制增殖,其治疗指数达 1.57。李建[52]筛选了 53 种植物粗提物对登革病毒的抑制作用,发现大青叶提取物水溶性组分对登革病毒的抑制作用最好,并对上述水溶性组分进行了色谱分离和结构鉴定。高博等[53]采用细胞病变效应法、MTT 法和实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法探究了大青叶水溶性提取物对登革病毒的体外抑制作用及机制,发现大青叶水溶性提取物在体外对登革病毒具有抑制作用,机制可能为抑制病毒在细胞内的复制增殖。

2.1.5 抗呼吸道合胞病毒 刘钊等[54]采用细胞病变观察法和 MTT 法研究了大青叶 4 个单体成分体外抗呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus,RSV)的作用,发现 4 个单体成分对 RSV 无直接灭活作用,不能阻止 RSV 的吸附,但能抑制 RSV 在 Hep-2 细胞内的生物合成。DENG Y P 等[40-41]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 4 个萃取物:石油醚萃取物、氯仿萃取物、乙酸乙酯萃取物和正丁醇萃取物,发现上述 4 个萃取物均具有较好的体外抗 RSV 作用,作用方式为影响病毒穿入细胞。

2.1.6 抗伪狂犬病病毒 仇微红等[55]采用 MTT 法研究了大青叶等 5 种清热类中药体外抗伪狂犬病病毒(Pseudorabies virus,PRV)的作用,发现大青叶水煎物对 PRV 具有一定的直接灭活作用和抗吸附作用。HSUAN S L 等[56]采用 MTT 法研究了大青叶甲醇提取物、乙酸乙酯提取物和水提取物体外抗 PRV 的作用,发现上述 3 种提取物均具有一定的抗 PRV 作用,其中大青叶乙酸乙酯提取物显示最强的抗 PRV 作用。

2.1.7 抗巨细胞病毒和人腺病毒 刘海智等[57]采用细胞病变法和 MTT 法研究了大青叶 70% 乙醇提取物体外抗豚鼠巨细胞病毒(Cytomegalovirus,CMV)活性,发现大青叶 70% 乙醇提取物在体外对豚鼠 CMV 的抑制率为 96.28%,具有良好的抗豚鼠 CMV 活性。DENG Y P 等[40-41]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 4 个萃取物:石油醚萃取物、氯仿萃取物、乙酸乙酯萃取物和正丁醇萃取物,发现上述 4 个萃取物均具有较好的体外抗人腺病毒 7 型的作用,作用方式为影响病毒穿入细胞。

2.2 抗内毒素作用

细菌内毒素是革兰氏阴性细菌死亡时裂解出来的细胞壁脂多糖类成分,在体内可诱发炎症、发热、休克、弥散性血管内凝血等内毒素性疾病,大青叶具有较好的抗细菌内毒素作用。刘云海等[58]采用细菌内毒素检查法和热原检查法研究了大青叶氯仿提取物体外、体内抗内毒素作用,发现大青叶氯仿提取物具有抗大肠杆菌 $O_{111}B_4$ 内毒素作用。方建国等[59]将大青叶 95% 乙醇渗漉提取物制备成 5 个萃取物:石油醚萃取物(部位Ⅰ)、氯仿萃取物(部位Ⅱ)、乙酸乙酯萃取物(部位Ⅲ)、正丁醇萃取物(部位Ⅳ)和萃取剩余物(部位Ⅴ),并采用体外细菌内毒素定量检查法和小鼠体内抗内毒素致死攻击保护实验评价上述萃取物体外、体内抗内毒素作用,发现部位Ⅳ具有显著体外、体内抗内毒素作用。李园园[60]采用系统溶剂法将大青叶分成不同极性的化学部位,并采用体外细菌内毒素定量检查法和体内对致敏小鼠内毒素致死攻击保护实验评价上述各个化学部位抗内毒素作用,发现正丁醇部位具有良好的抗内毒素活性,并采用内毒素致家兔发热反应、内毒素性弥散性血管内凝血家兔模型等实验验证了正丁醇部位的抗内毒素作用。彭静[61]在血清药物化学理论指导下,建立了大鼠灌服大青叶后血清移行成分色谱图,并采用内毒素致家兔发热模型研究了色谱图与药效的相关性,发现色胺酮可能为大青叶中发挥抗内毒素作用的药效成分。

2.3 抗炎作用

炎症是机体受到病原体等刺激后,血管系统的活体组织产生的防御反应,自限性炎症的发生是清除病原体所必需的,但炎症的持续存在对于炎症发生器官是有害的,大青叶具有显著的抗炎症作用。吴启南等[62]采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀和醋酸致小鼠腹腔伊文思蓝渗出模型研究了大青叶有机酸的抗炎作用,发现大青叶有机酸能够抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀并减少小鼠腹腔伊文思蓝渗出量。李中辉等[63]采用小鼠变应性接触性皮炎动物模型研究了大青叶对小鼠皮肤炎症的影响,发现大青叶在抑制急性接触性皮肤炎症反应方面具有与糖皮质激素相似的效果。JIANG L 等[64]采用小鼠模型研究了大青叶正丁醇萃取物的抗炎作用,发现大青叶正丁醇萃取物可显著抑制脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)诱导的肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)和白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)的产生,并能增强髓样分化因子 88(Myeloid differentiation factor 88,MyD88)的募集和细胞外信号调节激酶的磷酸化。DENG J 等[65]采用网络药理学结合体外试验验证方法研究了大青叶的抗炎作用,发现大青叶中靛蓝和开环异落叶松脂醇二糖苷能显著降低聚肌苷酸-聚胞甘酸诱导的 TNF-α 的表达,异牡荆素和靛红可分别降低 LPS 诱导的 TNF-α 和 IL-1β 的表达。

2.4 抗菌作用

张连同等[66]采用纸片扩散法研究了大青叶水提取液的抑菌作用,发现大青叶水提取液对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、甲型链球菌、乙型链球菌均具有明显的抑制作用。郑剑玲等[67]采用试管稀释法研究了大青叶提取物的抑菌作用,发现大青叶水提取液、乙醇提取液、正丁醇萃取液对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肠炎杆菌具有明显的抑制作用。赵良忠等[68]采用滤纸片抑菌实验研究了大青叶水提取液的抑菌作用,发现大青叶水提取液对大肠杆菌、枯草杆菌、青霉、黄曲霉具有明显的抑制作用。刘富康等[69]制备得到了大青叶粗黄酮并研究了其抑菌活性,发现大青叶粗黄酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、

李斯特菌具有明显的抑制作用。王欣等[70]采用纸片扩散法研究了大青叶乙醇提取物的抑菌活性,发现大青叶乙醇提取物对金黄色葡萄球菌和蜡样芽孢杆菌具有显著抑制作用。

2.5 抗氧化作用

张海涛等[71]采用单因素试验优化得到了大青叶总黄酮的最佳提取工艺,并对大青叶总黄酮的抗氧化活性进行了初步研究,发现大青叶总黄酮具有一定的清除羟自由基的能力。闫峻等[72]采用铁离子还原能力法评价了大青叶乙酸乙酯、正丁醇和 95% 乙醇提取物的抗氧化活性,发现大青叶抗氧化活性部位主要集中在极性较低的化学组分中,吲哚类、喹唑啉酮类和有机酸类化合物是其主要有效成分。刘富康等[73]采用正交试验优化得到了大青叶粗黄酮的最佳提取工艺,并对大青叶粗黄酮的抗氧化活性进行了研究,发现大青叶粗黄酮对 DPPH 自由基和羟自由基的清除能力均大于芦丁、小于维生素 C。关随霞等[74]采用正交试验优化得到了大青叶总黄酮的最佳提取工艺,并对大青叶总黄酮的抗氧化活性进行了研究,发现大青叶总黄酮有很强的清除超氧阴离子和 DPPH 自由基的能力。

2.6 抗肿瘤作用

大青叶中的靛玉红具有抗肿瘤作用,可用于治疗慢性粒细胞白血病。吴琦玮等[75]采用细胞集落培养方法验证了靛玉红的抗肿瘤作用,发现靛玉红对人白血病细胞株 K562、人胃癌细胞株、人淋巴瘤细胞株、人宫颈癌细胞株 Heal、人早幼粒白血病细胞株 HL-60、人胆囊癌和肝癌细胞株具有广泛的抑制作用。简晓顺等[76]采用血清药理学方法研究了大青叶乙醇提取液含药血清体外抗肿瘤活性,发现大青叶乙醇提取液含药血清对白血病细胞 K562 和 S_{180} 肉瘤细胞具有明显抑制作用,且与药物作用时间呈正相关。

2.7 免疫调节作用

张淑杰等[77]研究了大青叶水煎剂对小鼠免疫细胞功能的影响,发现大青叶水煎剂可上调小鼠脾淋巴细胞增殖反应并促进小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,推断大青叶可能通过调节免疫功能发挥抗炎、抗病毒等作用。赵红等[78]研究了大青叶水煎剂对 C57 小鼠免疫细胞分泌 IL-2、TNF-α 水平的影响,发现大青叶水煎剂通过促进淋巴细胞 IL-2 的分泌上调小鼠免疫功能,对巨噬细胞分泌 TNF-α 致炎效应和免疫病理损伤无明显影响。

2.8 其他作用

吴良发等[79]研究了大青叶正丁醇、乙酸乙酯和石油醚提取物对脂多糖所致大鼠发热模型的解热作用,发现大青叶正丁醇提取物和乙酸乙酯提取物具有一定的解热作用,解热机制涉及抑制下丘脑环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和降低腹中隔区精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)水平、下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平等。LIU S F 等[13]和 XI Y F 等[18]采用色谱、波谱手段从大青叶中分离鉴定出一系列单体成分,并测定了上述成分对 H_2O_2 诱导 SH-SY5Y 神经细胞氧化应激损伤的保护作用,发现 indiforine A、indiforine B 和 isatindoleacetonitriline A 具有较好的神经保护作用。

3 大青叶质量标志物的预测分析

2020 年版《中华人民共和国药典》收载的大青叶仅规定了靛玉红含量不得少于 0.02%,只考虑靛玉红一种化学成分,难以科学、全面、准确评价大青叶的整体质量。中药质量标志物是存在于中药材或中药产品中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,可作为反映中药安全性和有效性的标志性物质[80]。为更好评价大青叶药材质量,本文从质量传递与溯源、植物亲缘学及化学成分特有性、化学成分有效性和可测性方面对大青叶的质量标志物进行预测分析,为建立大青叶科学合理的质量控制方法提供参考。

3.1 基于质量传递与溯源的大青叶质量标志物预测分析

药材采收期、加工方法、炮制方法等会影响药材质量,进而影响其临床疗效。李东霞等[81]采用高效液相色谱(HPLC)法测定了不同采收期大青叶中靛玉红的含量,发现 7 月采收的药材中靛玉红的含量明显高于 11 月采收药材,因此建议调整大青叶传统采收时间,以 7 月为最佳采收季节。药材加工方法会对其化学成分及含量产生影响。唐晓清等[82]采用 HPLC 法研究了不同加工方法对大青叶中靛蓝、靛玉红含量的影响,发现靛玉红以杀青阴干处理含量最高,靛蓝以杀青 70 ℃干燥处理含量最高。药材炮制方法也会对其有效成分产生影响。龚明贵[83]通过性状观察和靛玉红、靛蓝含量测定研究了大青叶的炮制方法,发现 50~80 ℃烘干处理大青叶是其适宜的炮制方法,高温不适用于大青叶的炮制。另外,中药多经口服给药,真正的药效成分为其入血成分及其代谢产物,因此,确定中药入血成分及其代谢产物对于质量标志物的确定十分重要。彭静[61]基于血清药物化学理论,采用 HPLC-DAD 方法研究了大青叶抗内毒素药效物质基础,发现大青叶入血成分色胺酮为其抗内毒素活性成分。综上所述,大青叶中靛玉红、靛蓝、色胺酮等成分可作为筛选其质量标志物的重要参考。

3.2 基于植物亲缘学及化学成分特有性的质量标志物预测分析

菘蓝属(*Isatis*)全球约 30 种,我国有 6 种 1 变种,即菘蓝(*I. indigotica* Fort.)、欧洲菘蓝(*I. tinctoria* L.)、宽翅菘蓝(*I. violascens* Bunge)、三肋菘蓝(*I. costata* C. A. Mey)、小果菘蓝 *I. minima* Bunge)、长圆果菘蓝(*I. oblongata* DC.)和毛果菘蓝(*I. tinctoria* L. var. *praecox* (Kit.) Koch)[84]。上述 7 个种,菘蓝和欧洲菘蓝研究较多,其余种研究较少。菘蓝是 2020 年版《中华人民共和国药典》规定品种,为我国原产,主产于河北、安徽、河南等地;欧洲菘蓝自 2011 年起被收入《欧洲药典》,主要分布在德国、法国和意大利,国内有引种,多分布在以科研为目的的植物园[85]。长期以来,植物学家对菘蓝和欧洲菘蓝的分类学地位有着不同的看法,在 Flora of China (2001) 中,菘蓝被并入欧洲菘蓝,但多位国内外学者从形态学、化学成分、分子标记方面的研究结果并不支持上述观点[86-88]。菘蓝和欧洲菘蓝均含有生物碱、有机酸、黄酮、木脂素等成分,但菘蓝中吲哚类、喹唑啉类生物碱和黄酮类成分的含量高于欧洲菘蓝,而欧洲菘蓝中有机酸类成分的含量高于菘蓝[89]。另外,欧洲菘蓝叶中靛苷与菘蓝苷的比例为 1∶5,而在菘蓝叶中靛苷与菘蓝苷的比例为1∶14[90]。综上,可以考虑将吲哚类、喹唑啉类生物碱和黄酮类成分作为大青叶质量标志物的选择来源。

3.3 基于化学成分有效性的质量标志物预测分析

通过文献分析发现大青叶中含有生物碱、有机酸、黄酮、木脂素、挥发性成分等,根据质量标志物理论,大青叶质量标志物应从成分与传统药性、传统功效两个方面进行预测分析。

3.3.1 基于成分与传统药性相关的质量标志物预测分析 性味归经是中药的基本属性,也是其配伍组方和临床应用的重要

依据，因此可作为质量标志物确定的参考依据。大青叶味苦、性寒，归心、胃经。苦味药物能泄、能燥、能坚，具有清热泻火、燥湿、泻火存阴、坚厚肠胃等功效[91]。从苦味药与归经的关系可以得出，苦味药主要入心、胃、肝、肺经，其化学成分包括生物碱、黄酮、挥发油、苷类等成分[92]。“寒性”主要与生物碱、挥发油、蒽醌、卤素及其盐类有关[93]。因此，基于成分与传统药性相关角度，推测生物碱、黄酮、挥发油等可作为大青叶的质量标志物。

3.3.2 基于成分与传统功效相关的质量标志物预测分析 传统功效是古代医药学家对中药有效性的总结，也是中医临床用药的依据，同时是现代药理学研究的基础。深入挖掘成分与传统功效的相关性，有助于明确中药药效物质基础，进而确定科学合理的质量标志物。大青叶具有清热解毒、凉血消斑的功效，临床上常用于温病高热、神昏、发斑发疹、痄腮、喉痹、丹毒、痈肿等症[1]。现代药理学研究表明，清热解毒、凉血消斑主要与抗病毒、抗菌、抗内毒素、抗炎、抗肿瘤、增强免疫力等作用有关[94]。大青叶中靛玉红具有抗肿瘤作用[95]；靛蓝、异牡荆素具有抗炎作用[65]；色胺酮具有抗菌和抗炎作用[96]；4(3H)-喹唑酮具有抗内毒素作用[97]；落叶松脂素具有抗病毒作用[98]。上述成分与大青叶传统功效密切相关，是大青叶传统功效的主要药效物质基础，可为大青叶质量标志物的选择提供依据。

3.4 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

化学成分可测性也是中药质量标志物筛选的重要原则。2020年版《中华人民共和国药典》仅规定了大青叶中靛玉红的测定方法和限度要求。根据现有分析手段，结合大青叶化学成分与药理作用的相关性，可知大青叶的主要药效物质为生物碱、有机酸、黄酮、木脂素等成分。张立等[99]采用离子排斥色谱法同时测定了大青叶中顺丁烯二酸、柠檬酸、苹果酸、琥珀酸、反丁烯二酸等5种有机酸的含量。肖英华等[100]建立了大青叶中靛蓝和靛玉红的HPLC含量测定方法，并对来自于不同产地共13批次大青叶药材中靛蓝、靛玉红含量进行了测定。罗文艳等[101]采用一测多评法同时测定了大青叶中尿苷、腺苷、木犀草苷、金丝桃苷、7-甲氧基香豆素、芹菜素等6种成分的含量，一测多评法和外标法结果差异无统计学意义。李媛等[102]采用HPLC法同时测定了大青叶中4-羟基喹唑啉、2,4-二羟基喹唑啉、丁香酸、色胺酮、靛蓝、靛玉红等6个成分的含量。袁铭铭等[103]采用HPLC法同时测定了大青叶中1,2,2′-tri-O-E-sinapoyl-β-gentiobiose和1,2,6′-tri-O-E-sinapoylgentiobiose等2个专属性酚酸的含量。梁国嫔等[104]采用一测多评法同时测定了大青叶中异牡荆素、异牡荆素-3′-O-吡喃葡萄糖苷、异金雀花素、金圣草素6-C-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-β-D-吡喃葡萄糖苷等4个黄酮类成分的含量，一测多评所得结果与外标法接近。综上，以上化学成分可考虑作为大青叶的质量标志物。

4 结语

大青叶作为传统常用中药，药用历史悠久，药理活性广泛，具有广阔的开发利用前景。本文总结了大青叶的化学成分和药理作用，成分主要包括生物碱、有机酸、黄酮、木脂素、挥发性成分等，具有抗病毒、抗内毒素、抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用。在此基础上，根据中药质量标志物理论，从质量传递与溯源、植物亲缘学与成分特有性、成分与传统药性相关性、成分与传统功效相关性、成分可测性等角度对大青叶的质量标志物进行了预测分析，推测靛玉红、靛蓝、色胺酮、4(3H)-喹唑酮、1,2,2′-tri-O-E-sinapoyl-β-gentiobiose、1,2,6′-tri-O-E-sinapoylgentiobiose、异牡荆素、异金雀花素、落叶松脂素等成分可作为大青叶的质量标志物。上述预测分析为建立大青叶药材科学合理的质量评价方法提供了依据，可作为药典检测指标的补充。

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，2020：22-23.
[2] 韩文静，万河妨，付晓东，等. 菘蓝种质资源和品种选育研究进展[J]. 分子植物育种，2023，21(19)：6573-6580.
[3] CHEN J，ZHU Z，GAO T，et al. Isatidis radix and isatidis folium：a systematic review on ethnopharmacology，phytochemistry and pharmacology[J]. J Ethnopharmacol，2022，283：114648.
[4] 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.
[5] 徐园园，王明慧，魏永利，等. 中药质量标志物(Q-Marker)的科学计量分析[J]. 中草药，2024，55(4)：1297-1308.
[6] 李玲，杨根金，董同义，等. 菘蓝化学成分研究[J]. 中草药，1996，27(7)：389-391.
[7] WEI X Y，LEUNG C Y，WONG C K，et al. Bisindigotin，a TCDD antagonist from the Chinese medicinal herb *Isatis indigotica*[J]. J Nat Prod，2005，68(3)：427-429.
[8] 阮金兰，邹建华，蔡亚玲. 大青叶化学成分研究[J]. 中国中药杂志，2005，30(19)：1525-1526.
[9] 柳继锋，张雪梅，薛多清，等. 大青叶的化学成分研究[J]. 中国中药杂志，2006，31(23)：1961-1965.
[10] LIU J F，JIANG Z Y，WANG R R，et al. Isatisine A，a novel alkaloid with an unprecedented skeleton from leaves of *Isatis indigotica*[J]. Org Lett，2007，9(21)：4127-4129.
[11] 邓湘昱，高桂花，郑姝宁，等. 大青叶的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报，2009，26(4)：274-278.
[12] LI D，GUO Q，MENG X，et al. Two pairs of unusual scalemic enantiomers from *Isatis indigotica* leaves[J]. Chin Chem Lett，2016，27：1745-1750.
[13] LIU S F，ZHANG Y Y，ZHOU L，et al. Alkaloids with neuroprotective effects from the leaves of *Isatis indigotica* collected in the Anhui Province，China[J]. Phytochemistry，2018，149：132-139.
[14] LIU S F，LIN B，XI Y F，et al. Bioactive spiropyrrolizidine oxindole alkaloid enantiomers from *Isatis indigotica* Fortune[J]. Org Biomol Chem，2018，16(48)：9430-9439.
[15] LIAO B L，PAN Y J，ZHANG W，et al. Four natural compounds separated from Folium Isatidis：crystal structures and antibacterial activity[J]. Chem Biodivers，2018，15(7)：e1800152.
[16] XI Y F，ZHOU L，BAI M，et al. N-acylanthranilic acid derivatives with anti-$A\beta_{1-42}$ aggregation activity from the leaves of *Isatis indigotica* fortune[J]. Fitoterapia，2018，128：169-174.
[17] ZOU P，KOH H L. Determination of indican，isatin，indirubin and indigotin in *Isatis indigotica* by liquid chromatography/electrospray

ionization tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007, 21(7): 1239 - 1246.

[18] XI Y F, LOU L L, HAN F Y, et al. Four pairs of alkaloid enantiomers from *Isatis indigotica* Fortune Ex Land with neuroprotective effects against H_2O_2 - induced SH - SY5Y cell injury [J]. Bioorg Chem, 2020, 96: 103650.

[19] YANG L, HE C, SUDUNABUQI S, et al. Alkaloids from the leaves of *Isatis indigotica* fortune and their chemotaxonomic significance [J]. Biochem Syst Ecol, 2020, 93: 104163.

[20] GUO Q, LI D, XU C, et al. Indole alkaloid glycosides with a 1′-(phenyl) ethyl unit from *Isatis indigotica* leaves [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(5): 895 - 902.

[21] XI Y F, LOU L L, HAN F Y, et al. Discovery of alkaloids from the leaves of *Isatis indigotica* Fortune with neuroprotective activity [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(9): 680 - 685.

[22] 熊晓丽, 袁铭铭, 吴良发, 等. 大青叶化学成分研究 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2637 - 2642.

[23] 李柯城, 袁铭铭, 代敏, 等. 大青叶中生物碱类成分研究 [J]. 中成药, 2022, 44(12): 3879 - 3884.

[24] 袁铭铭, 李柯城, 代敏, 等. 大青叶化学成分的研究 [J]. 中成药, 2023, 45(9): 2923 - 2929.

[25] 李大伟, 孟宪华, 郭庆兰, 等. 大青叶的化学成分研究[C]// 第一届《药学学报》药学前沿论坛暨 2015 年中国药学会中药与天然药物专业委员会会议论文集, 2015: 69.

[26] 李柯城. 大青叶化学成分研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.

[27] 李微, 陈发奎, 尹相武, 等. 大青叶的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(1): 15 - 16,44.

[28] 李雪虎, 梁剑平, 陆锡宏. 大青叶的化学成分的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2144 - 2145.

[29] 姬志强, 李永丽, 张永飞, 等. 大青叶药材化学成分研究 [J]. 中国药师, 2013, 16(10): 1467 - 1469.

[30] 李大伟, 孟宪华, 郭庆兰, 等. 大青叶的化学成分研究[C]// 中国化学会第九届全国有机化学学术会议论文集, 2015: 614.

[31] 熊晓丽. 大青叶化学成分及含量测定研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

[32] 高桂花, 邓湘昱, 刘娟, 等. 大青叶中碳苷黄酮类化合物 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(12): 748 - 750.

[33] 高桂花. 大青叶中黄酮化合物的分离鉴定和含量测定方法研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.

[34] QIU S, ZHAO P, XI Y F, et al. Isolation and characterization of lignans from the leaves of *Isatis indigotica* Fortune[J]. Asian J Tradit Med, 2020, 15(3): 103 - 112.

[35] 田宇, 江汉美, 韩蔓, 等. HS - SPME - GC - MS 分析大青叶和板蓝根中挥发性成分 [J]. 湖北农业科学, 2020, 59(14): 159 - 161.

[36] 邓湘昱. 大青叶化学成分与质量控制方法研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.

[37] 许涛. 大青叶中 4(3H)喹唑酮体外抗甲 I 型流感病毒和 PRRS 病毒的研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2008.

[38] 刘钊, 杨占秋, 肖红. 中药大青叶有效单体抗流感病毒作用 [J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2009, 28(3): 42 - 46.

[39] LIU Z, YANG Z Q, XIAO H. Antiviral activity of the effective monomers from Folium Isatidis against influenza virus in vivo [J]. Virol Sin, 2010, 25(6): 445 - 451.

[40] DENG Y P, LIU Y Y, LIU Z, et al. Antiviral activity of Folium isatidis derived extracts in vitro and in vivo [J]. Am J Chin Med, 2013, 41(4): 957 - 969.

[41] 邓幼平. 大青叶提取物抗呼吸道病毒作用的药效学研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2013.

[42] 罗芬. 大青叶水提物抗甲型流感病毒活性研究 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(10): 881 - 884.

[43] 张香兰. 大青叶对感染柯萨奇 B_3 病毒的培养大鼠心肌细胞的影响 [D]. 延吉: 延边大学, 2001.

[44] 李小青. 黄芪和大青叶治疗小鼠病毒性心肌炎机制的探讨 [D]. 西安: 第四军医大学, 2002.

[45] 马伏英, 智光, 樊毫军. 栀子等中药抑制柯萨奇 B_3 病毒的体外实验研究 [J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(1): 33 - 35.

[46] 刘钊, 杨占秋, 肖红. 中药大青叶有效单体抗柯萨奇病毒作用 [J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2009, 28(2): 41 - 45.

[47] 武汉医学院附属第一医院眼科. 大青叶治疗单纯疱疹角膜炎效果观察 [J]. 新医学, 1973, 4(12): 587.

[48] 乔凤霞. 大青叶注射液治疗单疱病毒性角膜炎 [J]. 现代中西医杂志, 2002, 11(13): 1224.

[49] 方建国, 胡娅, 汤杰, 等. 大青叶抗单纯疱疹病毒 I 型的活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(17): 1343 - 1346.

[50] 喻淑庆, 陈湘漪, 余凌. 大青叶提取物抗单纯疱疹病毒 II 型的体外实验研究 [J]. 医药导报, 2008, 27(4): 394 - 396.

[51] 洪文艳, 唐博恒, 刘金华, 等. 大青叶提取物抗登革病毒 II 型的体外实验研究 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(20): 161 - 162.

[52] 李建. 大青叶对登革热病毒抑制活性筛选及其活性组分的分离 [D]. 福州: 福建农林大学, 2013.

[53] 高博, 张建明, 王宇平, 等. 大青叶水溶性提取物对登革病毒抑制作用及机制探讨 [J]. 海峡药学, 2013, 25(7): 205 - 207.

[54] 刘钊, 杨占秋, 肖红. 大青叶有效单体抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1977 - 1979.

[55] 仇微红, 张盼锋, 李雪, 等. 大青叶板蓝根等 5 种清热类中药体外抗伪狂犬病病毒效果 [J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(11): 37 - 39.

[56] HSUAN S L, CHANG S C, WANG S Y, et al. The cytotoxicity to leukemia cells and antiviral effects of *Isatis indigotica* extracts on pseudorabies virus [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123: 61 - 67.

[57] 刘海智, 陈素华, 王昕荣, 等. 大青叶抑制巨细胞病毒致细胞病变的药效实验初探 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(1): 58 - 60.

[58] 刘云海, 李清香, 石玉梅. 大青叶抗内毒素实验 [J]. 中药材, 1994, 17(6): 36 - 37,56.

[59] 方建国, 施春阳, 汤杰, 等. 大青叶抗内毒素活性部位筛选 [J]. 中草药, 2004, 35(1): 60 - 62.

[60] 李园园. 大青叶抗内毒活性物质基础的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.

[61] 彭静. 大青叶血清抗内毒素活性成分研究及质量评价 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.

[62] 吴启南, 王立新, 蒋小文, 等. 大青叶中有机酸药理作用研究

[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(3): 187 - 189.
[63] 李中辉, 魏跃钢. 中药大青叶、黄柏、龙胆草对小鼠皮肤炎症反应的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(5): 288 - 291.
[64] JIANG L, LU Y, JIN J, et al. n - Butanol extract from Folium isatidis inhibits lipopolysaccharide - induced inflammatory cytokine production in macrophages and protects mice against lipopolysaccharide - induced endotoxic shock [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 5601 - 5609.
[65] DENG J, MA Y, HE Y, et al. A network pharmacology - based investigation to the pharmacodynamic material basis and mechanisms of the anti - inflammatory and anti - viral effect of *Isatis indigotica* [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3193 - 3206.
[66] 张连同, 邱世翠, 吕俊华, 等. 大青叶体外抑菌作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5): 283 - 284.
[67] 郑剑玲, 王美惠, 杨秀珍, 等. 大青叶和板蓝根提取物的抑菌作用研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2003, 15(1): 18 - 19.
[68] 赵良忠, 王放银, 段林东. 大青叶抗菌物质提取及抗菌效果研究 [J]. 食品科学, 2004, 25(11): 138 - 140.
[69] 刘富康, 方士元, 曲映红. 大青叶粗黄酮提取及其抑菌性研究 [J]. 山东化工, 2018, 47(21): 34 - 35,38.
[70] 王欣, 王妍姗, 周子荷, 等. 大青叶和黄柏提取物的体外抑菌活性研究 [J]. 黑龙江科学, 2023, 14(6): 94 - 97.
[71] 张海涛, 刘祺凤, 田璐阳, 等. 超声波辅助提取大青叶中总黄酮及其抗氧化性研究 [J]. 湖北农业科学, 2014, 53(9): 2124 - 2126.
[72] 闫峻, 顾娟, 冯硕, 等. 大青叶化学成分及抗氧化活性研究 [J]. 质谱学报, 2019, 40(4): 381 - 390.
[73] 刘富康, 杨剑寒, 曲映红. 大青叶粗黄酮提取及其抗氧化性研究 [J]. 安徽农业科学, 2019, 47(2): 150 - 152.
[74] 关随霞, 王蕙雯, 杨肖瑞, 等. 大青叶总黄酮提取工艺优化及抗氧化性研究 [J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(9): 138 - 144.
[75] 吴琦玮, 葛忠良, 高月, 等. 靛玉红对肿瘤细胞抑制作用的研究及相关机制探讨 [J]. 天津中医药, 2008, 25(1): 55 - 58.
[76] 简晓顺, 尹一子, 陈健清, 等. 大青叶乙醇提取液含药血清体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 633 - 635.
[77] 张淑杰, 赵红, 顾定伟, 等. 大青叶水煎剂对小鼠细胞免疫功能的体外研究 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19(9): 1091.
[78] 赵红, 张淑杰, 马立人. 大青叶水煎剂调节小鼠免疫细胞分泌 IL - 2、TNF - α 的体外研究 [J]. 陕西中医, 2003, 23(8): 757 - 759.
[79] 吴良发, 周国平, 袁铭铭, 等. 大青叶不同提取物解热作用比较及其机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2075 - 2079.
[80] 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 - 196,186.
[81] 李东霞, 刘涛, 李敏, 等. 不同采收期大青叶的质量比较研究 [J]. 内蒙古农业大学学报, 2007, 28(4): 209 - 211.
[82] 唐晓清, 王康才, 张利霞. 不同加工工艺对大青叶中靛蓝、靛玉红含量的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(7): 968 - 969.
[83] 龚明贵. 菘蓝有效成分合成积累动态与含量差异性研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2005.
[84] 周太炎, 郭荣麟, 蓝永珍, 等. 中国植物志 (第 33 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1987.
[85] 孙稚颖, 庞晓慧. 基于 DNA 条形码技术探讨板蓝根及大青叶基原物种问题 [J]. 药学学报, 2013, 48(12): 1850 - 1855.
[86] 乔传卓, 崔熙. 菘蓝和欧洲菘蓝的鉴别研究 [J]. 植物分类学报, 1984, 22(3): 237 - 242.
[87] MOHN T, HAMBURGER M. Glucosinolate pattern in *Isatis tinctoria* and *I. indigotica* seeds [J]. Planta Med, 2008, 74(8): 885 - 888.
[88] GILBERT (NEE STOKER) G, GARTON S, KARAM A, et al. A high degree of genetic diversity is revealed in *Isatis* spp. (dyer's woad) by amplified fragment length polymorphism (AFLP) [J]. Theor Appl Genet, 2002, 104(6 - 7): 1150 - 1156.
[89] 黄豆豆. 菘蓝属植物的化学表征及菘蓝化学演化研究 [D]. 上海: 海军军医大学, 2020.
[90] ANGELINI L G, TOZZI S, NASSO N N. Differences in leaf yield and indigo precursors production in woad (*Isatis tinctoria* L.) and Chinese woad (*Isatis indigotica* Fort.) genotypes [J]. Field Crop Res, 2007, 101: 285 - 295.
[91] 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.
[92] 孟子晗, 孙伟宁, 付晓芸, 等. 中药"苦味"产生机制及评价方法研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(4): 537 - 540.
[93] 姜厚德. 从化学成分角度对中药四气的浅析 [J]. 吉林中医药, 1996, 18(5): 35.
[94] 唐庆芝, 魏长志. 清热解毒药与抗菌、抗病毒药的抗感染作用分析 [J]. 河北中医, 2013, 35(6): 910 - 911.
[95] 王英, 沙飞, 陈月华, 等. 靛玉红及其类似物抗肿瘤和神经保护作用的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2404 - 2411.
[96] 廖维, 宋娇, 韩丽, 等. 天然产物色胺酮的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(11): 2003 - 2013.
[97] 李敬, 刘云海, 黄明生, 等. 板蓝根中 4(3H) - 喹唑酮的抗内毒素作用 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(1): 7 - 9.
[98] 肖莹, 马瑞芳, 陈军峰, 等. 板蓝根抗病毒活性成分生物合成的研究进展 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2016, 18(11): 1908 - 1913.
[99] 张立, 周建科, 张前莉, 等. 离子排斥色谱法测定大青叶中有机酸的含量 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(4): 120 - 121.
[100] 肖英华, 夏叶, 程佩佩, 等. 反相高效液相色谱法同时测定大青叶中靛蓝与靛玉红含量 [J]. 医药导报, 2015, 34(11): 1506 - 1508.
[101] 罗文艳, 段和祥, 刘绪平, 等. HPLC - 一测多评法同时测定大青叶中 6 种抗肿瘤活性成分的含量 [J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2635 - 2639.
[102] 李媛, 张苗苗, 张鑫, 等. 多成分含量测定结合高效液相色谱指纹图谱评价不同产地大青叶药材质量 [J]. 中国药业, 2019, 28(17): 15 - 18.
[103] 袁铭铭, 熊晓丽, 代敏, 等. HPLC 同时测定大青叶中 2 个专属性酚酸的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 1963 - 1966.
[104] 梁国嫔, 袁铭铭, 熊晓丽, 等. 一测多评法同时测定大青叶中 4 个黄酮类成分 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(4): 582 - 588.