国家项目点击

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.004

骨碎补的质量控制现状及质量标志物预测分析

马志东[1,2,3,4],梁洁[1,2,3,4],韦佳丽[1,2,3,4],陈思思[1,2,3,4],
马玉明[1,2,3,4],谢晶晶[1,2,3,4],彭嘉文[1,2,3,4],孙正伊[5]
(1.广西中医药大学,广西壮瑶药重点实验室,广西 南宁 530200;2.壮瑶药协同创新中心,广西 南宁 530200;
3.广西壮族自治区民族药资源与应用工程研究中心,广西 南宁 530200;4.广西高校中药提取纯化与质量分析重点实验室,广西 南宁 530200;5.广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530011)

摘要:骨碎补含有黄酮类、苯丙素类、三萜类、酚酸类及苷类等化学成分。研究表明,骨碎补展现出多方面的药理效益,包括对抗骨质疏松症、加速骨骼损伤的恢复、减轻炎症反应、促进牙齿生长、调节血脂水平、预防耳部毒性损伤、维护肾脏功能、保护神经系统健康以及提升认知功能等,有很大的挖掘潜力和良好的发展前景。对其质量控制现状作了简要概述,2020版《中华人民共和国药典》以柚皮苷为质量指标成分,目前对骨碎补药材质量控制单一且专属性差。基于中医药质量标志物(Quality Marker, Q-Marker)理念,从传统药性、药效、药物动力学、网络药理学、不同产地及炮制方法、复方配伍和新药效用途等8个方面对骨碎补潜在质量标志物作预测分析。初步推测柚皮苷、新北美圣草苷、木犀草素、山柰酚、圣草酚、柚皮素、原儿茶酸、5-羟甲基糠醛及咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷等成分为骨碎补主要的Q-Marker,为骨碎补质量标准评价体系的构建提供科学合理的参考。

关键词:骨碎补;质量标志物;预测分析
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0020-06

Quality Control Status and Predictive Analysis of Quality Markers of Gusuibu(Drynaria fortunei Rhizoma)

MA Zhidong[1,2,3,4],LIANG Jie[1,2,3,4],WEI Jiali[1,2,3,4],CHEN Sisi[1,2,3,4],MA Yuming[1,2,3,4],
XIE Jingjing[1,2,3,4],PENG Jiawen[1,2,3,4],SUN Zhengyi[5]
[1. Guangxi University of Chinese Medicine,Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;
2. Collaborative Innovation Center of Zhuang and Yao Ethnic Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;
3. Guangxi Zhuang Autonomous Region Ethnic Medicine Resources and Application Engineering Research Center,Nanning 530200,Guangxi,China;
4. Key Laboratory of TCM Extraction and Purification and Quality Analysis(Guangxi University of Chinese Medicine),Nanning 530200,Guangxi,China;
5. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530011,Guangxi,China]

Abstract:Gusuibu(Drynaria fortunei Rhizoma) contains flavonoids,phenylpropanoids,triterpenoids,phenolic acids and glycosides and other chemical components. Studies have shown that Gusuibu(Drynaria fortunei Rhizoma) has various pharmacological benefits,including anti-osteoporosis,accelerating the recovery of bone injury,reducing inflammation,promoting tooth growth,regulating blood lipid levels,preventing toxic ear injury,maintaining renal function,protecting nervous system health and improving cognitive functions. It has great potential and good development prospects. In this paper,the current situation of its quality control was briefly summarized. The 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* uses naringin as the quality index component. At present,the quality control of Gusuibu(Drynaria fortunei Rhizoma) is single and the specificity is poor. Based on the concept of quality marker(Q-Marker) of traditional Chinese medicine,the potential quality markers of Gusuibu(Drynaria fortunei Rhizoma) were predicted and analyzed from eight aspects,including traditional medicinal properties,pharmacodynamics,pharmacoki-

基金项目:国家自然科学基金项目(82160771);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-少数民族药学(壮药学)项目(zyyzdxk-2023165);广西中医药重点学科壮药学项目(GZXK-Z-20-64);广西一流学科中药学(民族药学)项目(桂教科研〔2018〕12号);广西重点研发计划项目(桂科AB21196016);广西科技基地和人才专项(桂科AD20238058,桂科AD21238031);广西壮族自治区高校黄大年式教师团队"中药学传承创新教师团队"项目(桂教教师〔2023〕31号);广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划项目(桂教人〔2019〕5号);广西中医药大学第三批"岐黄工程"高层次人才团队培育项目(202406)
作者简介:马志东(2000-),男(壮族),广西南宁人,硕士在读,研究方向:中药(壮瑶药)质量分析与评价。
通讯作者:梁洁(1979-),女,广西梧州人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药药效物质基础与质量控制。E-mail:liangjie1101@126.com。孙正伊(1987-),女,山东威海人,副研究员,硕士,研究方向:中药民族药质量分析。E-mail:287818652@qq.com。

netics, network pharmacology, different producing areas and processing methods, compound compatibility and new pharmacodynamic uses. It is preliminarily speculated that naringin, neoeriocitrin, luteolin, kaempferol, eriodictyol, naringenin, protocatechuic acid, 5 - hydroxymethylfurfural and caffeic acid 4 - O - β - D - glucopyranoside are the main Q - Markers of Gusuibu (Drynaria fortunei Rhizoma), which provides a scientific and reasonable reference for the construction of quality standard evaluation system of Gusuibu (Drynaria fortunei Rhizoma).

Keywords: Gusuibu (Drynaria fortunei Rhizoma); quality markers; predictive analysis

骨碎补源自水龙骨科植物槲蕨[*Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm.]的干燥根茎,性温味苦,归属肝、肾经,具有疗伤止痛、补肾强骨的功效,可用于跌扑损伤、筋骨折断、肾虚腰痛、筋骨软弱、耳鸣耳聋、牙齿松动;外用可治斑秃、白癜风[1]。野生骨碎补生长环境特殊,常依附于山林树干和岩壁石缝生长,主产于广西、广东、湖南、浙江、江西等地[2]。骨碎补的化学成分复杂,包括黄酮类化合物、苯丙素类化合物、三萜类化合物以及酚酸和苷类化合物[3]。研究表明,骨碎补具有对抗骨质疏松症[4]、加速骨骼损伤的恢复[5]、减轻炎症反应[6]、促进牙齿生长[7]、调节血脂水平[8]、预防耳部毒性损伤[9,10]、维护肾脏功能[11-13]、神经保护及增强认知功能[14-15]等药理作用。其中,所含的柚皮苷被认为是主要活性成分之一[16]。1995版《中华人民共和国药典》[17]首次把柚皮苷的骨碎补作为质量控制指标成分,2000年版《中华人民共和国药典》[18]增加高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)对柚皮苷进行含量限定,但此后新修订的药典一直未对骨碎补中除柚皮苷外的其他活性成分的含量作出要求。中药的复杂成分决定了其作用于多个药理靶点,而产生疗效是众多活性成分相互作用的综合体现,单一成分的质量控制模式很难有效、全面地反映出药材整体的质量信息,这偏离了中医药理论中"整体观念"和"辨证论治"的思想。中药质量标志物(Quality Marker, Q-Marker)的概念是刘昌孝院士在2016年提出的,旨在为中药的产品质量控制提供新的思路和方法[19]。本文概括了骨碎补的质量控制现状,基于中药质量标志物的概念,从传统药性、药效、药物动力学、网络药理学、不同产地及炮制方法、复方配伍和新药效用途等8个方面对骨碎补潜在的质量标志物作预测分析,为建立更为科学的骨碎补质量标准评价方式提供依据。

1 骨碎补质量控制现状

2020版《中华人民共和国药典》[1](一部)记载了骨碎补的性状描述、鉴别方法以及对水分和总灰分的要求、醇溶性浸出物的最低含量等,以柚皮苷作为质量指标成分,采用高效液相色谱法对其进行含量测定,规定骨碎补按干品计算,柚皮苷不得少于0.50%。李顺祥等[20]通过对来自不同地区的10批骨碎补超微饮片进行分析,构建了一个包含8个共有特征峰的HPLC指纹图谱,通过数据对比发现不同产地及不同基原的骨碎补在成分上既有相似性也有明显差异性,这为骨碎补的质量评估提供了参考。李遇伯等[21]建立了同时测定骨碎补中柚皮苷及新北美圣草苷含量的HPLC分析方法,该方法操作便捷、测量精确及可重现性强,为骨碎补药材的质量评估提供了一种高效的分析手段。李晓红等[22]建立了骨碎补的HPLC指纹图谱,并通过主成分分析法(Principal Component Analysis, PCA)进一步分析其差异性,发现柚皮苷、新北美圣草苷以及E-4-O-β-D-葡萄糖酰咖啡酸在不同基原骨碎补之间的差异性最大,对正品和非正品骨碎补有良好的区分度。刘珂弟等[23]对33批市售骨碎补样本进行了HPLC指纹图谱的构建,指认了原儿茶酸、4-O-β-D葡萄糖基反式咖啡酸、对羟基苯甲酸、新北美圣草苷及柚皮苷等成分,并将化学组成与性状鉴别特征相关联,为骨碎补药材的鉴别和质量控制提供了科学依据。党友超等[24]借助超高液相色谱法(Ultra Performance Liquid Chromatography, UPLC)对不同产地2种生境共80批骨碎补进行多指标成分定量分析,发现其化学成分含量因产地和生境不同存在显著差异,可为骨碎补质量评价提供科学参考。罗洪莲等[25]通过电感耦合等离子体质谱技术(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer, ICP-MS)测定了骨碎补药材中的5种重金属残留元素,包括铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)和铅(Pb)。该方法的建立为骨碎补药材的重金属含量检测提供了一种科学且精确的分析手段。

综上所述,目前对骨碎补药材的质量分析方法多样,但多是局限于一种或几种成分展开研究,建立定性定量方法,很难全面涵盖所有对质量有潜在影响的成分。而且,中药质量往往受到入药品种、栽培种植方法及生态条件、采收时期和加工方式、炮制手段、贮藏运输等因素影响,最终会在化学成分及临床疗效方面呈现出差异[19]。相对于传统单一或几种指标成分的质量控制,应该更多地关注对质量有潜在影响的成分,这样更有利于对药材整体质量进行把控,确保在临床应用中的质量稳定和药效可靠。

2 骨碎补质量标志物预测分析

2.1 基于传统药性的骨碎补Q-Marker预测分析 中药药性理论作为指导中药临床应用的关键理论之一,对于保障用药安全、提高治疗效果有着不可或缺的作用。张铁军等[26]认为,中药的性味不同会在药物的作用趋势、作用靶点、途径及通路等方面呈现差异,体现中药性味的物质基础可作为筛选Q-Marker参考依据。骨碎补性温味苦,归肝、肾经。《金匮要略心典》载:"苦者,能泄,能燥,能坚"。在临床治疗中,苦味药材广泛用于消化系统、糖尿病、精神类疾病及肝胆肾脏等病症,这些药材的化学成分通常含有生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类和苦味素等[27]。李瑞奇等[28]分析了温性药的基本化学成分,发现温性药大多含有挥发油、酯类、有机酸、糖类、生物碱、无机物、黄酮类、苷类、氨基酸、蛋白质等成分。王小雪等[29]分析了归肝经中药与化学成分的关系,发现此类药多含有黄酮类成分,其次是有机酸类、挥发油类和萜类成分。基于上述分析,可将骨碎补中的黄酮类和萜类成分作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.2 基于传统药效的骨碎补Q-Marker预测分析 骨碎补这一传统中药材,以其独特的疗伤止痛和强化骨骼的作用而闻名。骨碎补在临床上被广泛用于治疗因意外伤害导致的筋骨损伤,以及肾虚引起的腰痛、筋骨软弱等症状,还可用于改善耳

鸣、耳聋和牙齿松动等病症。黄酮类成分是骨碎补补肾强骨的主要物质基础[30-31]。研究表明骨碎补中的柚皮苷可通过多种途径影响骨的形成与修复,发挥抗骨质疏松及促进骨折愈合的作用。ZHANG等[32]研究发现柚皮苷可促进人骨髓间充质干细胞(Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, hBMSCs)的增殖和成骨分化,增加高碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)的活性,上调成骨分化标志物基因表达。SONG等[33]研究发现柚皮苷还可通过调节血管生成的相关信号通路,促进骨折部位血管新生,从而加速骨折修复过程。此外,柚皮苷还有促进牙周组织的修复和重建作用[34]。除柚皮苷外,骨碎补还含有多种与其传统功效相关的活性成分。LI等[35]在研究新北美圣草苷与柚皮苷对小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(Mouse Calvarial Osteoblast Precursor Cell Line, MC3T3-E1)增殖和成骨化的影响时,发现新北美圣草苷表现出比柚皮苷更好的增殖和成骨化活性。YAN等[36]研究发现木犀草素对糖皮质激素诱导的股骨头坏死具有保护作用。破骨细胞的过度活动是诱发骨质疏松的重要因素之一。LI等[37]研究发现槐黄烷酮G在较低浓度下可通过丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)/核因子κB(Nuclear Factor κB, NF-κB)信号通路抑制破骨细胞分化,减轻骨丢失。李顺祥等[13]研究了骨碎补起到"补肾"作用活性成分,发现山柰酚具有促进肾小管上皮细胞生长的活性。LONG等[38]研究发现骨碎补中的山柰酚可以增加肾小管上皮细胞分泌成骨细胞生长因子,间接促进骨骼的形成,这一作用与骨碎补传统上"补肾强骨"的功效相吻合。王维信等[39]的研究表明骨碎补中双氢黄酮苷对小鼠具有显著的镇静和镇痛效果,验证了骨碎补在传统应用中用于缓解疼痛的效用。综上所述,骨碎补黄酮类物质在促进断骨愈合、防治骨质疏松以及肾保护等方面起到关键作用,可将包括柚皮苷、新北美圣草苷、木犀草素、槐黄烷酮G及山柰酚等在内的黄酮类化合物作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.3 基于药物动力学的骨碎补Q-Marker预测分析 LI等[40]探究了柚皮苷和柚皮素在大鼠体内的药代动力学,实验数据表明,在大鼠口服骨碎补提取物后,柚皮苷迅速达到血药浓度峰值(C_{max}),平均达峰时间(T_{max})为0.67 h,柚皮素是柚皮苷的代谢产物,其T_{max}为(8.0±1.3) h,柚皮素T_{max}较长可能是受骨碎补中其他成分的影响。XU等[41]探究了骨碎补提取物中柚皮苷、木犀草素、新北美圣草苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、紫云英苷、圣草酚、柚皮素和山柰酚在大鼠体内的药代动力学,结果表明新北美圣草苷的T_{max}最短,柚皮素T_{max}最长,但半衰期($t_{1/2}$)明显比其他化合物长,柚皮苷和新北美圣草苷表现出高的C_{max},其他化合物均可在2 h内达到C_{max}。ZHANG等[42]探究了骨碎补总黄酮中7种黄酮类成分在幼龄和老龄大鼠各组织中的分布情况,发现新北美圣草苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、紫云英苷、柚皮苷和柚皮素在体内各脏器中均有分布,柚皮素、圣草酚和山柰酚在肝脏和肾脏中浓度较高,可能与中医肝肾经络理论相关。综上所述,骨碎补黄酮类化合物口服表现出较高的生物利用度,吸收入血后在体内的分布广泛,可考虑将柚皮苷、木犀草素、新北美圣草苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、紫云英苷、圣草酚、柚皮素及山柰酚作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.4 基于网络药理学的骨碎补Q-Marker预测分析 韩晓英等[43]基于网络药理学探究骨碎补抗骨质疏松机制,分子对接分析表明骨碎补苷A、金鱼草素、圣草酚、儿茶素、柚皮素与30个相关靶蛋白有很强的结合活性。林适等[44]基于网络药理学筛选出柚皮素、菜油甾醇、豆甾醇、柚皮苷、γ-谷固醇、芸香柚皮苷、桔皮苷等7个活性成分,可能为骨碎补抗骨质疏松关键成分。王东杰等[45]利用网络药理学和分子对接技术,探究了骨碎补提取物中特定化合物对hBMSCs成骨分化的影响,揭示了山柰酚、木犀草素和金鱼草素与关键蛋白细胞周期蛋白依赖性激酶2(Cyclin-Dependent Kinase 2, CDK2)、细胞周期蛋白D1(Cyclin D1, CCND1)、雄激素受体(Androgen Receptor, AR)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(Cyclin-Dependent Kinase 1, CDK1)和细胞周期蛋白B1(Cyclin B1, CCNB1)的潜在结合活性,这些成分可能是骨碎补促进成骨分化的重要活性物质。ZHANG等[46]基于网络药理学预测骨碎补治疗股骨头坏死的作用靶点,发现木犀草素和山柰酚与股骨头坏死相关信号通路高度相关。XU等[47]基于网络药理学分析发现木犀草素可通过受体相互作用蛋白激酶1(Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)/受体相互作用蛋白激酶3(Receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)/混合谱系激酶结构域样蛋白(Mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)途径减轻地塞米松诱导的股骨头程序性坏死。综上所述,可将柚皮苷、骨碎补苷A、金鱼草素、圣草酚、儿茶素、柚皮素、山柰酚及木犀草素作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.5 基于不同产地的骨碎补Q-Marker预测分析 中药材质量与产地的土壤条件、气候、生态环境密切相关,道地药材因具备适宜的生长环境,临床疗效普遍优于普通药材。李顺祥等[48]考察不同产地骨碎补柚皮苷的含量,发现不同产地其柚皮苷含量有显著差异,且同一产地不同生境的柚皮苷含量亦存在差异,其中江南地区所产骨碎补柚皮苷含量较高。邹珊珊[49]对不同产地骨碎补的4种成分(柚皮苷、咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、新北美圣草苷和5,7-二羟基色原酮-7-O-芸香糖苷)的含量进行测定,发现不同产地4种成分含量均存在不同程度的差异,其中新北美圣草苷的含量差异最大。党友超等[24]基于多指标成分定量分析对贵州、云南、广西、福建、浙江等地区骨碎补质量进行评价,对柚皮苷、木犀草苷、新北美圣草苷、原儿茶酸及表儿茶素等5种成分的含量分析表明,不同产地各成分含量有高有低,而在两种生境中平均含量有差异但不显著,树干生境原儿茶酸和木犀草苷略高,岩石生境表儿茶素、新北美圣草苷和柚皮苷更高。据此,可将柚皮苷、5,7-二羟基色原酮-7-O-芸香糖苷、新北美圣草苷、原儿茶酸、表儿茶素、咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷及木犀草苷作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.6 基于不同炮制方法的骨碎补Q-Marker预测分析 中药材需经炮制后方可使用,炮制后可增强活性成分释放与吸收、改变归经、提高溶出率,还能去除有毒成分、缓和峻烈之性。在实际临床应用中,根据不同的用药目的,会选用不同炮制方法处理的药材,而炮制手段的差异通常导致药材化学成分的变化,这些变化可为中药材质量控制提供重要参考[50]。杨海玲等[51]使用UPLC法比较了骨碎补生品、砂烫品、盐炙品、蜜炙品、酒炙品中柚皮苷和5-羟甲基糠醛含量,结果表明炮制后骨碎补的柚皮苷含量有不同程度增加,以蜜炙品柚皮苷含量最

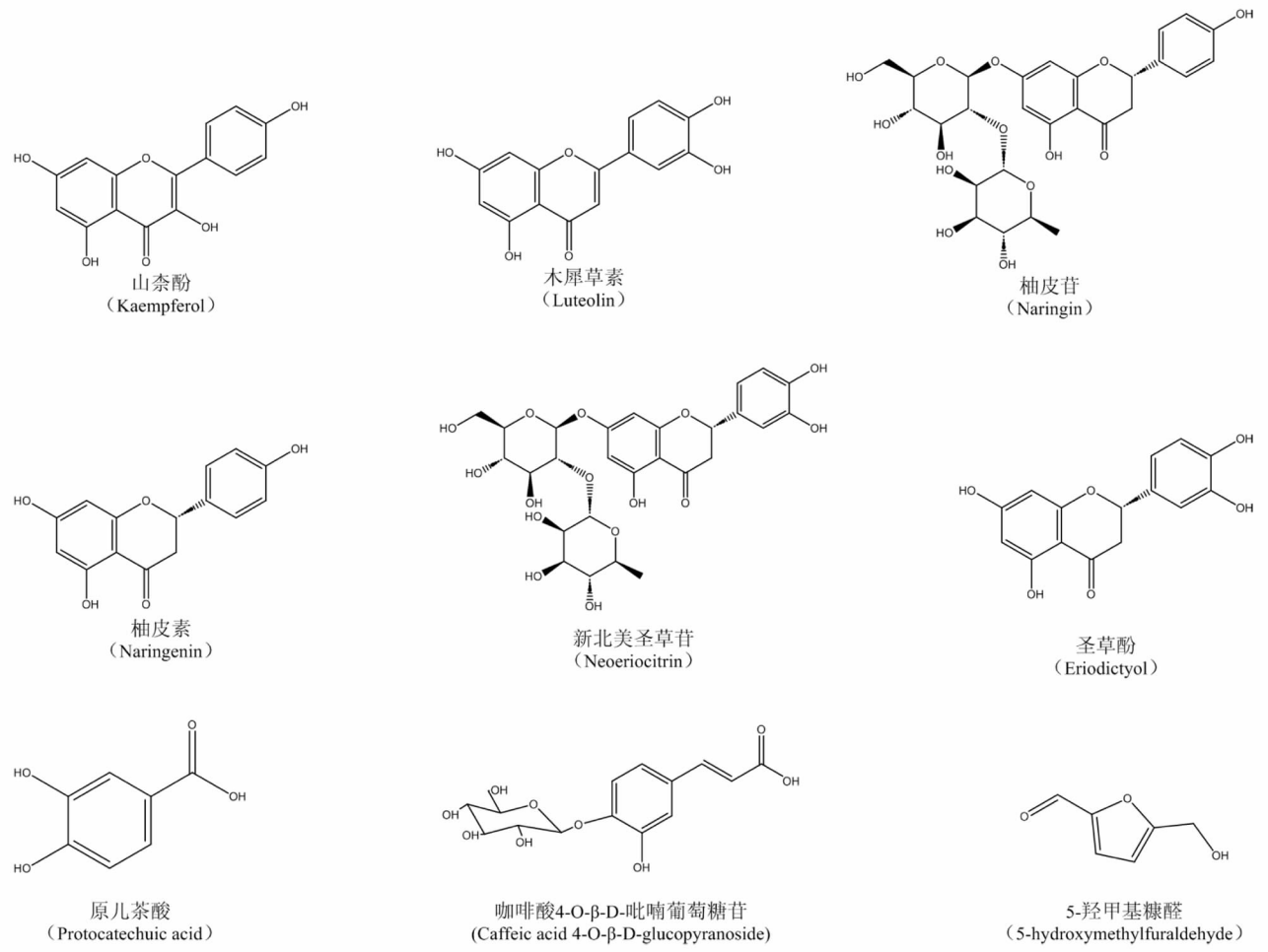


图1 骨碎补Q-Marker结构式

高，而砂烫品柚皮苷含量降低，5-羟甲基糠醛为炮制新产生成分，生品中未检出，但在蜜烫品中含量突出，且具有抗氧化、抗细胞增殖等生物活性，与骨碎补的药理功效存在潜在联系。崔婷等[52]对骨碎补生品、砂烫品、微波炮制品的成分含量进行考察，结果显示，经过炮制后，原儿茶酸的含量有所提升，而新北美圣草苷和柚皮苷的含量有所下降，同时在未经炮制的生品中未检测到5-羟甲基糠醛。据此，可将5-羟甲基糠醛、柚皮苷、原儿茶酸及新北美圣草苷作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.7 基于复方配伍的骨碎补Q-Marker预测分析 中药复方是遵循中医药理论，按照一定组方原则将两味或多味中药配伍而成，旨在增强疗效、降低不良反应并适应各种复杂病情的方剂。药对是两味中药依据性能和辨证论治的固定配伍组合，是复方配伍最小单位，有协同增效、减毒等作用且能适应复杂病机[53]。张铁军等[26]认为中药质量标志物的确立应拓展至临床应用层面，以处方配伍为出发点，依据最终效应成分和临床功效表达来确定。研究发现骨碎补与淫羊藿配伍治疗骨质疏松时，槲皮黄素、木犀草素、山柰酚、淫羊藿苷元及豆甾醇是其关键成分，骨碎补在促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞形成方面与淫羊藿存在协同作用[54]。此外，在治疗骨缺损时，小檗碱、柚皮苷、淫羊藿苷、淫羊藿素和槲皮素发挥主要作用[55]。在(骨碎补、杜仲、川牛膝、生地黄、独活、鸡血藤、秦艽、徐长卿)骨健膝方中骨碎补为君药，柚皮素、龙胆苦苷和阿魏酸是壮骨健膝方治疗膝骨关节炎的关键药效成分[56]。骨碎补与杜仲、当归配伍治疗原发性骨质疏松时，槲皮素、山柰酚、柚皮素为该配伍治疗原发性骨质疏松的关键活性成分[57]。综上所述，骨碎补在不同复方配伍及药对中通常发挥协同增效作用，而药效物质的主导成分随病灶不同而异，据此可将山柰酚、木犀草素、豆甾醇、柚皮苷及柚皮素作为骨碎补质量标志物的重要参考。

2.8 基于新的药效用途的骨碎补Q-Marker预测分析 《中华人民共和国药典》中详细记载了骨碎补的多种功效，包括治疗跌打损伤、筋骨折断、肾虚引起的腰痛、筋骨无力、听力下降、牙齿松动等症状；此外，骨碎补也用于治疗斑秃和白癜风等皮肤病症。现代研究也逐渐证实了骨碎补具有与传统功效相关的药理活性，而随着对骨碎补深入研究，发现其还具有神经保护、增强认知能力的作用。KUO等[58]发现骨碎补提取物通过磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Protein Kinase B, AKT)通路对6-羟基多巴胺诱导的神经元损伤具有保护作用，这种保护作用可能与提取物中的酚类成分如柚皮苷和表儿茶素的抗氧化活性有关。WANG等[59]研究发现骨碎补对大鼠的创伤性脑损伤具有保护作用，而圣草酚可能是其活性化合物。TOHDA等[15]研究发现骨碎补提取物能增强认知功能，且提取物和柚皮素均能诱导培养的皮质神经元轴突生长。王凤娇等[60]分离并探究了骨碎补中9种成分对大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC-12 Cell Line,

PC12)损伤的保护作用,其中木犀草素、新北美圣草苷、柚皮苷和山柰酚表现出较强的保护神经细胞活性。AHN等[61]研究骨碎补酚类成分对神经的保护作用,其中咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷表现出优秀的乙酰胆碱酯酶(Acetyl Cholinesterase, AChE)和β-分泌酶1(beta-secretase 1, BACE1)抑制活性,化合物山柰酚3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-7-O-α-L-阿拉伯呋喃糖苷和新北美圣草苷对阿尔茨海默症相关酶抑制效果表现突出。综上所述,骨碎补表现出的对神经的保护作用及增强认知能力,为开发出新的治疗阿尔茨海默症的天然药物提供了可能。据此,可将柚皮苷、表儿茶素、圣草酚、柚皮素、木犀草素、山柰酚、咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、山柰酚3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-7-O-α-L-阿拉伯呋喃糖苷及新北美圣草苷作为骨碎补质量标志物的重要参考。

3 结语

骨碎补作为一种广泛使用的中药材,具有显著的药用功效,其质量控制对于确保临床治疗效果和用药安全极为关键。目前,骨碎补质量控制多局限于柚皮苷等少数成分的定性定量研究,虽已建立多种有效的分析方法,但考虑到中药质量受品种、生态条件、加工炮制及贮藏运输等因素影响,单一或少数指标成分的质量控制模式难以全面、准确地反映药材质量。本研究基于中药质量标志物概念对其潜在质量标志物进行了系统预测分析。通过对传统药性、药效、药物动力学、网络药理学、不同产地及炮制方法、复方配伍和新药效用途等8个方面的深入探讨,建议将柚皮苷、新北美圣草苷、木犀草素、山柰酚、圣草酚、柚皮素、原儿茶酸、5-羟甲基糠醛及咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷等成分作为骨碎补主要Q-Marker,结果见表1、图1。这些潜在质量标志物的发现,可为构建更为科学合理的骨碎补质量标准评价体系提供重要参考。

表1 骨碎补质量标志物

名称	英文名称	分子式
山柰酚	Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$
木犀草素	Luteolin	$C_{15}H_{10}O_6$
柚皮苷	Naringin	$C_{27}H_{32}O_{14}$
柚皮素	Naringenin	$C_{15}H_{12}O_5$
新北美圣草苷	Neoeriocitrin	$C_{27}H_{32}O_{15}$
圣草酚	Eriodictyol	$C_{15}H_{12}O_6$
原儿茶酸	Protocatechuic acid	$C_7H_6O_4$
咖啡酸4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	Caffeic acid 4-O-β-D-glucopyranoside	$C_{15}H_{18}O_9$
5-羟甲基糠醛	5-hydroxymethylfuraldehyde	$C_6H_6O_3$

建议未来研究应聚焦于进一步验证这些潜在质量标志物与骨碎补临床疗效之间的相关性,同时结合现代先进技术,不断优化和完善质量控制方法,以提高骨碎补质量控制的科学性和准确性,确保其在中医药临床应用中的质量稳定和药效可靠。

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, 2020:267.
[2] 尹子丽, 谭文红, 冯德强, 等. 骨碎补的本草考证及炮制、药用历史沿革[J]. 中国药房, 2019, 30(12):1725-1728.
[3] 周群, 曾弦, 黄丹, 等. 骨碎补化学成分和生物活性研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8):2727-2741.
[4] 匡立华, 贾庆运, 谭国庆, 等. 骨碎补防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8):1000-1004.
[5] 贺旭峰, 祝涛. 骨碎补促进骨折愈合的机理[J]. 中医正骨, 2013, 25(11):67-69.
[6] 刘剑刚, 谢雁鸣, 邓文龙, 等. 骨碎补总黄酮抗炎作用的实验研究[J]. 中国天然药物, 2004(4):232-234.
[7] 刘凤英, 许彦枝, 陈彦平, 等. 中药骨碎补对人牙髓、牙龈、牙周膜成纤维细胞体外增殖的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(24):2012-2015.
[8] 王维信, 王敖格. 骨碎补降血脂及防止主动脉粥样硬化斑块形成的实验观察[J]. 中医杂志, 1980, 21(12):65-66.
[9] 王玉亮, 胡增茹, 李风婷. 骨碎补防治链霉素毒副作用的临床应用[J]. 临床荟萃, 2000, 15(15):120-123.
[10] 陈葳蕤, 吴雍真, 柴艺汇, 等. 骨碎补对庆大霉素耳毒性豚鼠耳蜗VDR、CYP27B1及CYP24A1的影响[J]. 基层中医药, 2023, 2(6):75-81.
[11] 蒋文功, 出蒲照国, 方敬爱, 等. 骨碎补类黄酮对氯化汞所致的急性肾衰竭大鼠模型的保护作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(2):75-79, 插页1-1.
[12] 蒋文功, 方敬爱, 孟民杰, 等. 骨碎补总黄酮对急性肾衰竭大鼠ICAM-1基因表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10):856-859, 插1.
[13] 李顺祥, 岳春华, 黄丹, 等. 骨碎补的补肾活性成分研究[C]//2007中药药物创新与制药关键技术研讨会暨中华中医药学会中药化学中药制剂学术会议论文集, 2007:37-42.
[14] PARK S Y, KIM H S, HONG S S, et al. The neuroprotective effects of traditional oriental herbal medicines against β-amyloid-induced toxicity[J]. Pharm Biol, 2009, 47(10):976-981.
[15] TOHDA C, MATSUI M, INADA Y, et al. Combined treatment with two water extracts of eleutherococcus senticosus leaf and rhizome of drynaria fortunei enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study in healthy adults[J]. Nutrients, 2020, 12(2):303.
[16] 周铜水, 刘晓东, 周荣汉. 骨碎补对大鼠实验性骨损伤愈合的影响[J]. 中草药, 1994, 25(5):249-250, 258.
[17] 冯斌,陈婷,贾一凡. 跳骨片中骨碎补、枳壳的鉴别与含量测定研究[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(1):126-128.
[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:化学工业出版社, 2000:209.
[19] 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.
[20] 李顺祥, 张志光, 龙勉, 等. 骨碎补超微饮片的HPLC指纹图谱研究[J]. 中草药, 2005, 36(11):1634-1637.
[21] 李遇伯, 孟繁浩, 潘晓峰, 等. HPLC同时测定骨碎补药材中新北美圣草苷和柚皮苷的含量[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(6):808-810.
[22] 李晓红, 熊志立, 虞明阳, 等. 基于主成分分析的骨碎补药材乙醇和环己烷提取物的高效液相色谱指纹图谱及指标成分的定量分析[J]. 色谱, 2009, 27(4):453-457.
[23] 刘珂弟, 乔雪, 梁永红, 等. 骨碎补的HPLC指纹图谱研究[J]. 中草药, 2011, 42(3):510-514.
[24] 党友超, 徐文芬, 孙庆文, 等. 基于多指标成分定量分析的不同产地骨碎补质量特征研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17):1736-1746.
[25] 罗洪莲, 万红才. ICP-MS法测定骨碎补5种残留重金属[J].

亚太传统医药, 2023, 19(6): 35 - 39.
[26] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于"五原则"的复方中药质量标志物(Q - marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1 - 13.
[27] 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.
[28] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系[J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1456 - 1459.
[29] 王小雪, 卢杉, 郑思悦, 等. 归经中药化学成分、药理作用及临床应用的实证分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5193 - 5197.
[30] 谌顺清, 梁伟, 张雪妹, 等. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2737 - 2745.
[31] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 21 - 30.
[32] ZHANG P, DAI K R, YAN S G, et al. Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 607(1 - 3): 1 - 5.
[33] SONG N, ZHAO Z H, MA X L, et al. Naringin promotes fracture healing through stimulation of angiogenesis by regulating the VEGF/VEGFR - 2 signaling pathway in osteoporotic rats[J]. Chem Biol Interact, 2017, 261: 11 - 17.
[34] 蒋俊强, 丁一, 李小玉, 等. 骨碎补柚皮苷对人牙周膜细胞增殖、碱性磷酸酶活性影响的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(5): 538 - 541.
[35] LI L N, ZENG Z, CAI G P. Comparison of neoeriocitrin and naringin on proliferation and osteogenic differentiation in MC3T3 - E1[J]. Phytomedicine, 2011, 18(11): 985 - 989.
[36] YAN Z J, ZHAN J D, QI W H, et al. The protective effect of luteolin in glucocorticoid - induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1195.
[37] LI X C, DENG W, TANG K, et al. Sophoraflavanone G inhibits RANKL - induced osteoclastogenesis *via* MAPK/NF - κB signaling pathway[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(5): 2085 - 2097.
[38] LONG M, LI S X, XIAO J F, et al. Kidney tubular - cell secretion of osteoblast growth factor is increased by kaempferol: a scientific basis for "the kidney controlling the bone" theory of Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(9): 675 - 681.
[39] 王维信, 王敖格. 骨碎补双氢黄酮甙对心血管系统的药理作用[J]. 中国药学杂志, 1984, 19(2): 55.
[40] LI X H, XIONG Z L, LU S, et al. Pharmacokinetics of naringin and its metabolite naringenin in rats after oral administration of rhizoma drynariae extract assayed by UPLC - MS/MS[J]. Chin J Nat Med, 2010, 8(1): 40 - 46.
[41] XU Z L, XU M Y, WANG H T, et al. Pharmacokinetics of eight flavonoids in rats assayed by UPLC - MS/MS after oral administration of drynariae rhizoma extract[J]. J Anal Methods Chem, 2018, 2018: 4789196.
[42] ZHANG Y, LEI X, XU H D, et al. Tissue distribution of total flavonoids extracts of drynariae rhizoma in young and old rats by UPLC - MS/MS determination[J]. J Anal Methods Chem, 2022, 2022: 2447945.
[43] 韩晓英, 齐一璠, 齐万里, 等. 骨碎补治疗骨质疏松的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1352 - 1356.
[44] 林适, 吴潇烁, 陈柏行, 等. 基于网络药理学探讨骨碎补治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1333 - 1338.
[45] 王东杰, 郑剑南, 陈洪波. 基于网络药理学与分子对接技术研究骨碎补促进人骨髓间充质干细胞成骨分化的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1520 - 1524.
[46] ZHANG Y, WENG Q Y, HU T Z, et al. Prediction of rhizoma drynariae targets in the treatment of osteonecrosis of the femoral head based on network pharmacology and experimental verification[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2023, 19(1): 13 - 23.
[47] XU X, FAN X Y, WU X J, et al. Luteolin ameliorates necroptosis in Glucocorticoid - induced osteonecrosis of the femoral head *via* RIPK1/RIPK3/MLKL pathway based on network pharmacology analysis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 661: 108 - 118.
[48] 李顺祥, 张志光, 龙勉. 不同产地骨碎补的柚皮苷含量考察[J]. 中南药学, 2003, 1(2): 103 - 104.
[49] 邹珊珊. 不同产地槲蕨的质量对比研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
[50] 蔡宝昌, 秦昆明, 吴皓, 等. 中药炮制过程化学机理研究[J]. 化学进展, 2012, 24(4): 637 - 649.
[51] 杨海玲, 吴丽丹, 谢鹏, 等. UPLC 法比较骨碎补不同炮制品中柚皮苷、5 - 羟甲基糠醛含量[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2509 - 2512.
[52] 崔婷, 方朝缵, 田甜, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与多成分含量测定的骨碎补不同炮制品差异性研究[J]. 中药材, 2021, 44(3): 580 - 585.
[53] 段金廒, 宿树兰, 唐于平, 等. 中药药对配伍组合的现代认识[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(5): 330 - 333.
[54] 陈锋, 章晓云, 陈跃平, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补 - 淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 727 - 734.
[55] LEI S S, HUANG X W, LI L Z, et al. Explorating the mechanism of Epimedii folium - Rhizoma drynariae herbal pair promoted bone defects healing through network pharmacology and experimental studies[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 3): 117329.
[56] 肖艳, 林震, 郭洁梅, 等. 基于血清药物化学、网络药理学及细胞实验探究壮骨健膝方治疗膝骨关节炎的药效物质[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3): 357 - 366.
[57] 张景涛, 胡珉华, 刘世涛, 等. 中药复方治疗原发性骨质疏松用药规律及作用机制分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16): 2555 - 2560.
[58] KUO H C, CHANG H C, LAN W C, et al. Protective effects of Drynaria fortunei against 6 - hydroxydopamine - induced oxidative damage in B35 cells *via* the PI3K/AKT pathway[J]. Food Funct, 2014, 5(8): 1956 - 1965.
[59] WANG W Z, LI H G, YU J T, et al. Protective effects of Chinese herbal medicine rhizoma drynariae in rats after traumatic brain injury and identification of active compound[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4809 - 4820.
[60] 王凤娇, 王婷婷, 徐铭玥, 等. 骨碎补化学成分及其对 PC12 细胞的保护作用研究[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(16): 1359 - 1365.
[61] AHN J S, LEE C H, LIU X Q, et al. Neuroprotective effects of phenolic constituents from drynariae rhizoma[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(8): 1061.