省级项目平台

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.039

茜草质量控制研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测

张笑颜[1],乔子尧[2],丁凯茹[2],龙凯花[1],孙婷婷[1],张红[1,2],李晔[1,2],刘洋[1,2]
(1. 陕西省中医药研究院,陕西 西安 710003;2. 西北大学生命科学学院,陕西 西安 710069)

摘要:茜草含有醌类、环肽类、萜类和多糖类等活性成分,具有凉血、祛瘀、止血、通经的功效,临床应用广泛,但目前茜草饮片存在掺伪、非药用部位超标与含量不合格等问题,现有质量控制指标难以全面评价药材品质。对茜草的质量控制研究进展进行综述,并在此基础上,从植物亲缘学、传统药效、不同产地、复方配伍、新的药效用途、网络药理学和可测性化学成分等7个方面对茜草质量标志物(Q-marker)进行预测分析,初步确定茜草素、羟基茜草素、6-羟基茜草素、异茜草素、甲基异茜草素、大叶茜草素、钩毛茜草素C、去氢-α-拉杷醌、拉帕醇、异落叶松脂素、RA-Ⅴ、RA-Ⅶ、β-谷甾醇可作为茜草的潜在Q-Marker,为茜草的质量标准提升与后续研究提供参考。

关键词:茜草;质量控制;质量标志物;醌类化合物;茜草科类型环肽类化合物
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0209-06

Quality Control Status and Predictive Analysis of Quality Markers of Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma)

ZHANG Xiaoyan[1],QIAO Ziyao[2],DING Kairu[2],LONG Kaihua[1],SUN Tingting[1],ZHANG Hong[1,2],LI Ye[1,2],LIU Yang[1,2]
(1. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine,Xi'an 710003,Shaanxi,China;
2. College of Life Science,Northwest University,Xi'an 710069,Shaanxi,China)

Abstract:Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma) contains active ingredients such as quinones,cyclopeptides,terpenes and polysaccharides,which have the effects of promoting blood circulation,removing blood stasis,stopping bleeding and dredging meridians. It is widely used in traditional Chinese medicine clinical practice. However,there are problems with adulteration,excessive nonmedicinal parts and substandard content in Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma) currently,and the existing quality control indicators make it difficult to evaluate the quality of medicinal materials comprehensively. Based on research progress on quality control of Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma),its quality markers were predicted and analyzed from 7 aspects such as plant genetic relationship,traditional efficacy,different origins,compatibility of different compounds,new pharmacodynamic pathway and measurable chemical compounds. The results suggested that alizarin,purpurin,6-hdroxyrubiadin,xnthopurpurin,rbiadin,mollugin,rbioncolin C,xyloidone,lpachol,isolariciresinol,RA-Ⅴ,RA-Ⅶ and β-sitosterol can be used as quality markers of Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma),providing a reference for its quality standard improvement and other research in the future.

Keywords:Qiancao(Rubiae Radix et Rhizoma);quality control;quality markers;quinones;Rubiaceae-type cyclopeptides

茜草为茜草科植物茜草 *Rubia cordifolia* L. 的干燥根和根茎,性寒,味苦,归肝经,具有凉血,祛瘀,止血,通经的功效,临床用于治疗各种出血症、月经不调、痛经、闭经、崩漏、肾性血尿,类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、腹泻和肿瘤等疾病。茜草中主要含有醌类、环肽类、萜类、多糖类、甾醇类等化合物。现代药理研究表明,茜草具有止血、免疫调节、护肝、抗菌、抗炎、抗风湿、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等药理作用[1],广泛应用于中医临床和成药组方。

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF04-06);陕西省中医药管理局科研项目(SZY-KJCYC-2023-014);陕西省自然科学基础研究计划项目(2023-JC-QN-0820);陕西省中医药管理局"秦药"质量提升工程项目(2021-QYZL-01);陕西省"秦药"研发重点实验室项目(2021-QYPT-001)

作者简介:张笑颜(1996-),女,陕西西安人,研究实习员,硕士,研究方向:中药质量分析。
通讯作者:刘洋(1988-),女,陕西西安人,副研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药药效物质基础。E-mail:liuyang311111@163.com。

目前,茜草饮片的质量问题较为突出,通过分析2014年至今国家药品监督管理局发布的药品不符合规定通告发现,茜草饮片的总体质量状况为"一般",主要存在掺伪、非药用部位超标与含量不合格等问题,掺混品主要包括同属植物大茜草 *R. magna*、大叶茜草 *R. schumanniana* 等[2-3]。此外近年来有报道称茜草中含有潜在遗传毒性物质蒽醌类成分芦西丁,对茜草用药安全产生威胁[4]。本文通过对茜草的质量控制研究进展进行综述,并在此基础上,从植物亲缘学、传统药效、不同产地、复方配伍、新的药效用途、网络药理学和可测性化学成分等7个方面预测茜草Q-marker,以期为茜草的质量标准提升与后续研究提供参考。

1 茜草质量控制研究进展

1.1 历版《中华人民共和国药典》收载的茜草药材标准

茜草首载于1963年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),来源规定为"茜草科植物茜草的干燥根",自1977年版《中国药典》变更为"茜草科植物茜草的干燥根及根茎"并沿用至今。随着研究的逐渐深入,《中国药典》对茜草质量评价的指标日趋完善,见表1。2000年版《中国药典》增加

药材含量测定要求，并规定大叶茜草素的含量要求不得少于 0.40%，2010 年版《中国药典》在药材含量测定项中增加羟基茜草素含量要求，规定其含量不得少于 0.10%，至此形成了较为完备的茜草药材质量标准。

1.2 存在问题及研究进展

1.2.1 基源控制 全世界茜草科茜草属植物约有 70 余种，我国有 36 种 2 变种[5]。《中国药典》自 1963 至 2020 年版均规定茜草药材原植物为茜草 *R. cordifolia* 一种，但由于地方传统用药习惯，民间将多种同科属植物作为其代用品，并收录于各地方标准，见表 2。大叶茜草 *R. schumanniana* 在川渝地区分布广泛，收载于四川、重庆等地药材标准；小红参 *R. yunnaninensis* 在西南省区资源丰富，收载于湖南、云南、贵州等地药材标准；金剑草 *R. alata*、光茎茜草 *R. wallichiana*、钩毛茜草 *R. oncotricha*、卵叶茜草 *R. ovatifolia* 在甘肃、青海、贵州等地也常作茜草使用。东南茜草 *R. argyi* 在安徽、江苏、福建等地流通使用[6]，染色茜草 *R. tinctorum* 在新疆作为茜草收购使用[7]，但均尚未收录于地方标准。同时由表 2 可见茜草、大叶茜草、小血藤、小茜草、藏茜草等药材性味归经与功效较为相似，而小红参性温则与茜草性寒相反，提示不同茜草属药材混淆入药可能会影响临床疗效。由于茜草属植物种类较多且形态类似，多位学者通过显微鉴别、DNA 条形码技术和定量分析手段区分茜草及其伪品。郭利霄等[8]发现通过 3D 景深合成和显微偏光技术观察木栓层细胞的形态、针晶束的密度以及韧皮部、木栓层、木质部的纵向比例可区分茜草与大茜草、蓬子菜两种易混淆品。张雪佳等[9]建立了基于 DNA 条形码的茜草属植物分类鉴定体系，有助于确定基源，区分混伪品。李欣等[4]通过测定 7 种蒽醌类成分含量，结合聚类分析和偏最小二乘法鉴别茜草与大茜草、大叶茜草，结果表明三者的差异标志物为大叶茜草素，且大茜草与大叶茜草中大叶茜草素的含量整体略高于茜草，而茜草中茜草素和羟基茜草素的含量则明显高于大茜草与大叶茜草。茜草科类型环肽（Rubiaceae - type cyclopeptide，RAs）是茜草属植物中具有抗肿瘤活性的一类特征性成分，BIQ 等[10]通过 LC - MS 对茜草和两种混用品柄花茜草、金剑草进行 RAs 的质谱离子碎片指认和含量测定，发现三个物种中 RA - Ⅴ、RA - Ⅶ、RA - Ⅻ、RA - Ⅰ、RA - Ⅻ、RA - Ⅺ、RA - Ⅱ 的含量具有明显差异，可用于区分茜草真伪。王珺等[7]对茜草和藏茜草基源之一的光茎茜草开展特征图谱研究，结果发现光茎茜草中不含大叶茜草素，而甲基异茜草素和芦西定 - 2（羟甲基）甲醚含量较高，可用于区分二者。

1.2.2 有效性控制 茜草饮片在国家药监局多次抽检中发现含量不合格严重影响药材品质与临床疗效。产地、采收期与药材有效成分含量密切相关，张金鸽等[11]基于 HPLC 测定大叶茜草素含量评价河南不同产地的茜草品质，结果表明太行山区所产较佳；杨冰月等[12]基于 HPLC 测得陕西和北京产区的茜草中大叶茜草素含量最高的时间为 7 月中旬至 9 月中旬与 6 月中旬至 9 月中旬，与传统认知的根及根茎类药材最佳采收期在春、秋二季有所区别。茜草根不同部位中大叶茜草素含量也有差异，李鹏等[13]基于 HPLC 发现茜草中大叶茜草素含量一级侧根 > 二级侧根 > 根状茎 > 主根。此外加工方法对茜草内有效成分含量也有所影响，张娟等[14]发现药材含水量 25% 时趁鲜切制的茜草饮片中大叶茜草素和茜草素含量高于传统工艺（即药材晒干—回润—切制）加工的茜草饮片。随着新型分析技术的快速发展，茜草中有效成分的检测愈发快速、灵敏、全面。超高效液相色谱（UPLC）具有超高效、超高分离度、超高灵

表 1 历版《中国药典》收载的茜草药材标准 单位：%

版本	来源	性状	鉴别				检查		浸出物	含量测定	
			显微	理化	薄层	水分	总灰分	酸不溶性灰分		大叶茜草素	羟基茜草素
1963	√	√	-	-	-	-	-	-	-	-	
1977	√	√	√	-	-	-	-	-	-	-	
1985	√	√	√	√	-	-	-	-	-	-	
1990	√	√	√	√	-	≤12.0	-	-	-	-	
1995	√	√	√	√	-	≤12.0	-	-	-	-	
2000	√	√	√	√	√	≤12.0	-	-	-	≥0.40	-
2005	√	√	√	√	√	≤12.0	-	-	-	≥0.40	-
2010	√	√	√	√	√	≤12.0	≤15.0	≤5.0	≥9.0	≥0.40	≥0.10
2015	√	√	√	√	√	≤12.0	≤15.0	≤5.0	≥9.0	≥0.40	≥0.10
2020	√	√	√	√	√	≤12.0	≤15.0	≤5.0	≥9.0	≥0.40	≥0.10

表 2 茜草属药用植物标准收载情况

标准	药材名	基源	性味归经	功效
《中国药典》2020 年版	茜草	茜草 *R. cordifolia*	苦、寒。归肝经	凉血、祛瘀、止血、通经
《重庆市中药材质量标准》2022 年版	大叶茜草	大叶茜草 *R. schumanniana*	苦、寒。归肝经	凉血、止血、祛瘀、通经
《四川省中药饮片炮制规范》2015 年版	大叶茜草	大叶茜草 *R. schumanniana*	苦、寒。归肝经	凉血、止血、祛瘀、通经
《湖南省中药饮片炮制规范》2010 年版	小红参	紫参 *R. yunnaninensis*	甘、微苦、温。归肝、心、脾经	活血通经、祛风除湿、镇静止痛
《云南省中药饮片标准》2005 年版	小红参	紫参 *R. yunnaninensis*	甘、微苦、温。归肝、肺经	活血养血、祛瘀生新
《贵州省中药材民族药材质量标准》2003 年版	小红参	紫参 *R. yunnaninensis*	甘、苦、温。归肝、心、脾经	活血通经、祛风除湿、镇静止痛
《贵州省中药材民族药材质量标准》2003 年版	小血藤	金剑草 *R. alata* 或大叶茜草 *R. schumanniana* 或钩毛茜草 *R. oncotricha*	苦、寒。归心、肝、肺经	凉血止血、止咳祛痰
《甘肃省中药材标准》2020 年版	小茜草	金剑草 *R. alata* 或卵叶茜草 *R. ovatifolia*	苦、寒。归肝经	凉血、止血、祛瘀、通经
《青海省藏药炮制规范》2010 年版	藏茜草	光茎茜草 *R. wallichiana* 或西藏茜草 *R. tibetica*	苦、辛	清热凉血

敏度等优点，相比 HPLC 可以显著缩短分离时间并改善色谱峰展宽，陈星等[15]基于 UPLC 建立了测定茜草炭中异茜草素、羟基茜草素、大叶茜草素含量的方法；王闽予等[16]建立了茜草药材的 UPLC 指纹图谱，为不同产地茜草药材的质量评价提供方法。气相色谱－质谱联用（GC－MS）主要用于挥发性成分的分析，卫亚丽等[17]运用 GC－MS 技术测定了茜草中挥发油及脂肪酸的化学组成与相对含量。近红外光谱技术（NIR）具有快速、低耗、无需预处理样品等优点，崔丽丽等[18]利用 NIR 技术分析发现茜草炒炭前后红外原谱与二阶导数谱有明显差异，可用于区分茜草与茜草炭。核磁共振波谱技术（NMR）是化学物质结构的主要分析方法，王志伟等[19]通过 NMR 技术对大叶茜草素、羟基茜草素的信号进行指认归属，并建立基于^{1}H－NMR 技术测定茜草中大叶茜草素、羟基茜草素含量的方法，该方法测试时间短，且定量过程中不需要对照品，进一步完善了茜草的定量分析方法。

1.2.3 安全性控制 芦西丁是一种具有遗传毒性的蒽醌类成分，大量存在于染色茜草中，近年来有报道称茜草中检出少量该成分，严重威胁茜草用药安全。目前美国和日本 FDA 明确禁止茜草药材及相关制剂中含有芦西丁成分，我国现行药典尚未对茜草中该成分做出限量要求。浦益琼等[20]基于 LC－MS 建立了测定茜草药材中芦西丁含量的方法，相比 HPLC 大大提高了检测灵敏度。马跃新等[21]采用 LC－MS 建立了生物样品中芦西丁的定性、定量检测方法，可用于芦西丁的体内代谢和毒性研究，并发现芦西丁通过Ⅱ相的磺酸化代谢产生高度反应性的阳离子中间体后与蛋白或 DNA 共价结合，从而发挥致癌或致基因突变作用。杨静等[22]基于 LC－MS 方法建立了对芦西丁与脱氧核苷特异性 DNA 加合物检测与结构确证的方法，适用于茜草中芦西丁的快速筛查和毒性评价。

上述研究为茜草的质量控制提供了一定参考依据，但大部分都仅对单一成分或单一组分进行定量研究，难以体现药材的整体质量。故下文结合最新研究，从以下七个方面对茜草 Q－Marker 进行预测，以期进一步完善茜草的指标成分体系。

2 茜草 Q－Marker 的预测分析

2.1 基于植物亲缘学的质量标志物预测分析

药用植物亲缘关系相近则化学成分及药理作用相似，茜草属植物成分可为寻找茜草基于亲缘关系的质量标志物提供参考。目前，我国茜草属植物作为药用的有 18 种[9]，研究发现该属药用植物代表性化学成分主要包括醌类、环肽类和萜类成分[9,23]。目前已从茜草属植物中分离出约 112 种蒽醌和 64 种萘醌类成分，研究表明该类成分具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗血小板凝集、保肝等药理活性；RAs 是茜草属植物的一类特征性成分，目前已从茜草属植物中发现约 53 种 RAs，但该类成分在茜草中含量较低，单体 RA－Ⅶ和 RA－Ⅴ含量稍多，约占比万分之一，其余单体占比均低于百万分之一。目前从茜草、小红参等四种茜草属植物中共报道有三萜类化合物 72 种，其中�乔木烷型三萜为茜草属植物的特征性成分，主要包含茜草乔木醇和茜草乔木酮及其苷类成分[24]。对于市场上常见的多种同属基源与茜草混用的现象，张雪佳等[9]比较了茜草、林生茜草、柄花茜草、染色茜草、小红参、大叶茜草、金剑草 7 种茜草属药材的醌类、大叶茜草素和 RAs 成分含量，结果表明茜草的醌类和大叶茜草素含量均高于其他品种，大叶茜草和柄花茜草的 RAs 含量均高于其他品种。综上，可考虑选择醌类、环肽类和乔木烷型三萜类成分作为茜草的Q－Marker 主要来源。

2.2 基于传统药效的质量标志物预测分析

茜草具有凉血，祛瘀，止血，通经的传统功效，主要用于吐血，衄血，崩漏，外伤出血，瘀阻经闭，关节痹痛，跌扑肿痛等症状。凉血止血这一传统功效在现代研究中一般意指为具有抗炎、抗凝血和血小板活化等药理作用[25]，茜草素、羟基茜草素、大叶茜草素、甲基异茜草素和 2－羧甲氧基－2,3－环氧－3－异戊烯基－1,4－萘醌对 LPS 诱导的小鼠 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型均有不同程度的抑制作用。大叶茜草素的降解产物羰基大叶茜草素也能够通过抑制 iNOS 表达来减少 NO 含量，从而缓解 LPS 和干扰素 IFN－γ 对小鼠腹腔巨噬细胞的损伤[26－27]。陈毅等[28]发现大叶茜草素对花生四烯酸和胶原诱导的兔血小板聚集有显著抑制作用，同时通过抑制血小板激活因子来减少凝血及出血时间。WANG K 等[29]发现茜草提取物与大叶茜草素单体都可以抑制 COX－2 和 cPLA2 酶的活性来改善炎症，同时影响凝血级联反应和纤溶系统来改善血液高凝状态，且二者的各项指标变化趋势一致，提示大叶茜草素可能是茜草治疗子宫异常出血的主要成分。此外茜草根据“血见黑则止”炮制理论炒炭后表现为止血作用增强，化瘀功能减弱，研究发现茜草经炒炭后 1,3,6－三羟基－2－甲基蒽醌，异茜草素、鞣质以及微量元素含量明显增高[30－31]，其中异茜草素有明显的止血作用；WANG A K 等[32]通过 UPLC－MS/MS 方法测定茜草与茜草炭中 12 种醌类成分含量，并通过苯肼诱导的斑马鱼血栓模型进行活性评价，发现茜草炭的活血效果降低是由于去氢－α－拉杷醌、拉帕醇、钩毛茜草素 C 和大叶茜草素的含量减少。茜草祛瘀止血的传统功效在现代研究中包括对溃疡性结肠炎的治疗，临床使用可显著改善黏液脓血便[33]，LI J 等[34]发现大叶茜草素可显著升高右旋糖酐硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎模型小鼠体重和活动指数，有效改善结肠组织损伤，并显著抑制 IL－1β 和 TNF－α 的过量分泌，减少 TLR4 的表达水平。茜草治疗关节痹痛的传统功效主要体现为对风湿性关节炎的治疗，茹晓等[35－36]发现羟基茜草素可减轻膝骨关节炎大鼠软骨细胞的炎症反应，同时明显改善关节损伤和肝脾低毒状态，调节 FOXP3 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平。综上，可考虑将茜草素、甲基异茜草素和 2－羧甲氧基－2,3－环氧－3－异戊烯基－1,4－萘醌、大叶茜草素、羟基茜草素、异茜草素、去氢－α－拉杷醌、拉帕醇、钩毛茜草素作为茜草 Q－Marker 的重要选择。

2.3 基于不同产地的质量标志物预测分析

中药材产地对药材质量至关重要。姜云等[1]收集陕西、河南、安徽、河北、山东、青海、四川和西藏 8 省区共 18 批茜草药材，采用 HPLC 法同时测定新橙皮苷、山柰酚、茜草素、异茜草素、羟基茜草素、6－羟基茜草素、大叶茜草素、去氢－α－拉杷醌、β 谷甾醇、异落叶松脂素 10 种成分含量，并通过化学计量学结合 GRA 法进行综合质量评价，结果发现部分产地茜草中未检出新橙皮苷、异茜草素和去氢－α－拉杷醌，并提出大叶茜草素、羟基茜草素、茜草素和 6－羟基茜草素是影响茜草质量的主要成分[1]。综上，可以把大叶茜草素、羟基茜草素、茜草素、6－羟基茜草素作为茜草质量标志物的重要选择。

2.4 基于复方配伍的质量标志物预测分析

复方配伍是中药临床使用的主要形式，茜草目前主要与同类的止血药如地榆，三七等配伍发挥增效作用。古炳明等[37]通过网络药理学研究发现茜草－地榆药对中 β－谷甾醇和茜草素可能通过 ATK1、CASP3、STAT3、HIF1A、MMP9 等靶点干

预癌症通路、TNF信号通路和NOD样受体信号通路等治疗异常子宫出血；刁翰林等[38]通过网络药理学筛选出三七－茜草药对中羟基大叶茜草素、β－谷甾醇与大叶茜草素可能为治疗子宫异常出血的活性物质，其中β－谷甾醇可以抑制异常增生的细胞增殖，改变细胞周期，同时发挥部分雌激素作用，作用于下丘脑－垂体－卵巢轴调节月经周期。此外茜草也是多种成药制剂的重要组成药物，如血平片中来源于茜草的甲基异茜草素可能通过AKT1、TNF、SRC、ESR1、EGFR、PPARG靶点治疗月经不调[39]；扫日劳清肺止咳胶囊中来源于茜草的大叶茜草素能显著延长氨水致咳小鼠的咳嗽潜伏期，减少咳嗽频率，增加酚红排泄量，从而发挥镇咳、祛痰作用[40]。综上，可以将大叶茜草素、甲基异茜草素、茜草素、羟基大叶茜草素、β－谷甾醇作为茜草质量标志物的重要选择。

2.5 基于新的药效用途的质量标志物预测分析

2.5.1 抗肿瘤 茜草中醌类、环肽类和三萜类成分对肝癌、黑色素瘤、肺癌、鼻咽癌、结直肠癌等多种肿瘤细胞具有抑制作用，大叶茜草素通过抑制NF－κB通路，抑制HepG2细胞增殖、侵袭以及迁移，并促进细胞凋亡[41]，熊羿屹[42]发现大叶茜草素抗肝癌作用可能与其诱导细胞产生过量ROS导致DNA损伤、阻滞细胞周期有关。大叶茜草素还可以通过下调MTA1来抑制黑色素瘤B16F10细胞的增殖、迁移并诱导凋亡[43]；通过抑制Wnt/β－catenin信号通路并导致EMT进程受阻发挥抑制肺癌A549、H1299细胞的增殖与迁移作用[44]；通过调节Survivin和XIAP的表达抑制鼻咽癌细胞增殖，诱导细胞凋亡[45]；通过抑制IGF2BP3/GPX4轴来抑制结直肠癌细胞的增殖并驱动铁蛋白脱失[46]。三萜类成分茜草乔木醇B可以通过产生ROS激活RIPK1所依赖的细胞死亡，具有潜在的抗肿瘤活性[24]。含有独特双环结构的环肽类成分是潜在的天然抗肿瘤化合物，研究表明多种RAs成分对白血病、艾氏腹水癌、黑色素瘤、结肠癌、肺癌等多种肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移均有一定的抑制作用[26]。其中RA－Ⅶ在20世纪90年代于日本开展Ⅰ期药物临床试验，但由于其毒性和水溶性导致试验中止。WANG Z等[47]发现RA－Ⅴ可以降低TNF－α的分泌和LPS诱导的NF－κB相关蛋白的表达，有望成为NF－κB信号通路的天然抑制剂。

2.5.2 抗菌、抗病毒 茜草素具有广谱的抗菌作用，体外对沙门菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和变形杆菌等都具有明显的抑制作用，对部分传染性病菌的抑制效果优于青霉素类药物且不易产生耐药性，同时还用于治疗婴幼儿病毒性腹泻[26]。

2.5.3 免疫调节 茜草可以升高外周血白细胞，研究表明其主要活性成分为茜草酸苷和异茜草素，前者能够促进实验动物骨髓造血细胞的增殖和分化，减轻环磷酰胺致骨髓损伤，经结构改造半合成后形成药品茜草双酯，临床用于因肿瘤放化疗、苯中毒、感染性疾病等多种原因引起的白细胞减少症[26]；后者对人骨髓瘤U266细胞产生的IgE具有明显的剂量依赖性抑制作用，可以减少小鼠产生IgE的B细胞数量，抑制人浆细胞中IgE的产生和CCND1、DUSP4、SDC1等相关基因表达，表现免疫抑制活性[48]。

2.5.4 抗氧化 茜草双酯可以显著降低乳鼠心肌细胞在缺氧/复氧后的脱氢酶活性和丙二醛含量上升，同时降低心肌细胞的凋亡水平[26]。

2.5.5 神经保护 大叶茜草素可以通过促进转录因子Nrf2入核并提高下游基因HO－1的表达和活性，从而抑制谷氨酸对大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞PC12的兴奋性神经毒性[26]。

2.5.6 降脂降糖 茜草提取物能显著减轻高脂饮食诱导的肥胖大鼠的内脏脂肪质量和改善胰岛素抵抗。大叶茜草素可以通过调控肝脏脂肪合成与肝脏炎症反应改善高脂诱导小鼠非酒精性脂肪肝的病理状态[49]。从茜草中分离的2－羧甲氧基－2,3－环氧－3－异戊烯基－1,4－萘醌在较低浓度时可以抑制小鼠3T3－L1前脂肪细胞分化[26]。茜草三氯甲烷提取物能够在体外抑制α－葡萄糖苷酶的活性，从中分离出的异茜草素的抑制作用高于阿卡波糖[26]。

基于上述，可将大叶茜草素、环肽类成分、茜草素、羟基茜草素、异茜草素、2－羧甲氧基－2,3－环氧－3－异戊烯基－1,4－萘醌、茜草酸苷与茜草乔木醇B可作为茜草质量标志物的重要来源。

2.6 基于网络药理学的质量标志物预测分析

唐苇鸿等[33]对茜草治疗溃疡性结肠炎的作用机制开展网络药理学探讨，结果表明β－谷甾醇、去氢－α－拉杷醌、异落叶松脂素可能是主要活性成分[33]。徐婷等[50]对茜草防治心肌梗死的作用机制开展网络药理学探讨，结果揭示了β－谷甾醇可能通过心肌细胞的肾上腺素信号传导通路、PI3K信号通路和VEGF信号通路发挥作用[50]。XIONG Y等[51]筛选出茜草乔木醇B、茜草乔木醇C、齐墩果酸、芦西定－2(羟甲基)甲醚、1,4－二氢－3－羟基－1,4－二氧代－2－萘甲酰胺等成分可能通过AKT1、MAPK和EGFR靶点抑制肝癌细胞的增殖[51]。YANG X等[45]通过网络药理学预测茜草素、6－羟基茜草素、茜草酸与PLA2G2A、PLA2G10、CDA等类风湿性关节炎相关靶点亲和能力较好，显示出较强的活性潜力。综上，可将β－谷甾醇、去氢－α－拉杷醌、异落叶松脂素、茜草乔木醇B、茜草乔木醇C、齐墩果酸、芦西定－2(羟甲基)甲醚、1,4－二氢－3－羟基－1,4－二氧代－2－萘甲酰胺、茜草素、6－羟基茜草素、茜草酸作为茜草质量标志物的重要来源。

2.7 基于可测性化学成分的质量标志物预测分析

Q－Marker的可测性是保证其实际应用的首要前提。WANG A K等[32]采用UPLC－MS/MS建立了茜草中茜草素、异茜草素、羟基茜草素、1－羟基－2－甲基蒽醌、2－甲基蒽醌，甲基异茜草素、6－羟基茜草素、1,3,6－trihydroxy－2－methylanthraquinone－3－O－α－L－rhamnosyl(1→2)－β－D－

表3 茜草潜在Q－Marker信息

编号	化学成分	英文名	分子式	结构类型
1	茜草素	alizarin	$C_{14}H_8O_4$	蒽醌类
2	羟基茜草素	prpurin	$C_{14}H_8O_5$	蒽醌类
3	6－羟基茜草素	6－hdroxyrubiadin	$C_{15}H_{10}O_5$	蒽醌类
4	异茜草素	xnthopurpurin	$C_{14}H_8O_4$	蒽醌类
5	甲基异茜草素	rbiadin	$C_{15}H_{10}O_4$	蒽醌类
6	大叶茜草素	mollugin	$C_{17}H_{16}O_4$	萘醌类
7	钩毛茜草素C	rbioncolin C	$C_{27}H_{22}O_6$	萘醌类
8	去氢－α－拉杷醌	xyloidone	$C_{15}H_{12}O_3$	萘醌类
9	拉帕醇	lpachol	$C_{15}H_{14}O_3$	萘醌类
10	异落叶松脂素	isolariciresinol	$C_{20}H_{24}O_6$	萜类
11	RA－Ⅴ	RA－Ⅴ	$C_{40}H_{48}N_6O_9$	环肽类
12	RA－Ⅶ	RA－Ⅶ	$C_{46}H_{58}N_6O_{14}$	环肽类
13	β－谷甾醇	β－sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	甾醇类

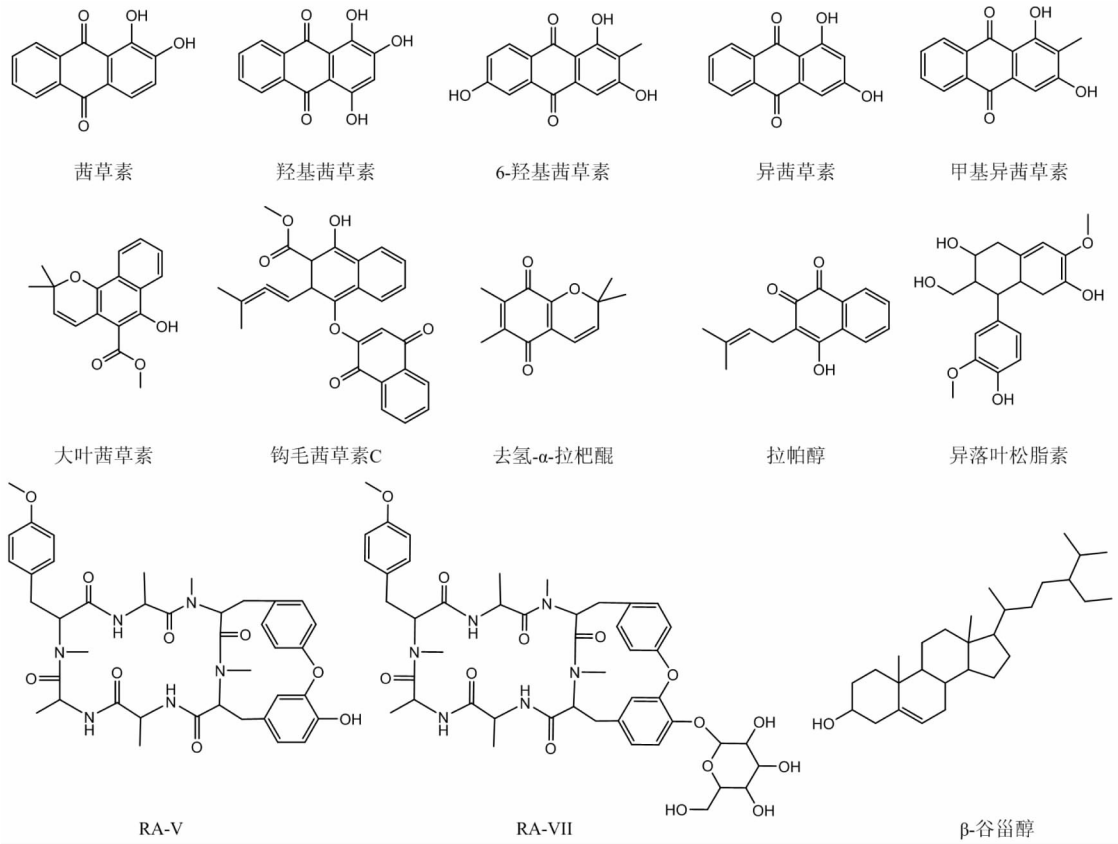


图 1 茜草潜在 Q－Marker 化学结构

glucoside、去氢－α－拉杷醌、拉帕醇、钩毛茜草素 C、大叶茜草素 12 种醌类成分的含量测定方法。姜云等[1]采用 HPLC 法建立了茜草中新橙皮苷、山柰酚、茜草素、异茜草素、羟基茜草素、1,3,6－三羟基－2－甲基蒽醌、大叶茜草素、去氢－α－拉杷醌、β－谷甾醇和异落叶松脂素 10 种化学成分的含量测定方法。环肽类成分是从茜草属植物中分离出的具有抗肿瘤活性的特征性成分，ZHANG X 等[52]基于 UPLC－MS/MS 建立了测定茜草中 14 种 RAs 含量的方法，结果发现来自甘肃、陕西、云南的三批样品的各成分含量差异较大，但每批样品中单体 RA－Ⅴ和 RA－Ⅶ的百分占比均较多。

综上，蒽醌类成分茜草素(1)、羟基茜草素(2)、6－羟基茜草素(3)、异茜草素(4)、甲基异茜草素(5)；萘醌类成分大叶茜草素(6)、钩毛茜草素 C(7)、去氢－α－拉杷醌(8)、拉帕醇(9)；萜类成分异落叶松脂素(10)；环肽类成分 RA－Ⅴ(11)；RA－Ⅶ(12)；甾醇类成分 β－谷甾醇(13)可作为茜草的潜在 Q－Marker，详细信息见表 3 和图 1。

3 结语

茜草作为一种常用的祛瘀止血类的中草药，广泛应用于中医临床和成药组方，具有良好的应用开发前景。但目前茜草饮片的良莠不齐影响茜草的质量可控与深入开发。为进一步完善提升茜草质量标准，本文经查阅文献，从植物亲缘学、传统药效、不同产地、复方配伍、新的药效用途、网络药理学和可测性化学成分等 7 个方面对茜草潜在的质量标志物作预测分析，以期为建立健全茜草的质量标准体系提供参考依据。

参考文献

[1] 姜云，乔春凤，刘华，等. HPLC 多指标成分定量联合化学计量学评价不同产地茜草[J]. 现代药物与临床，2024，39(1)：94－101.
[2] 张明童，马潇，宋平顺，等. 国家药品抽检茜草饮片质量问题分析[J]. 中国兽药杂志，2024，58(1)：61－68.
[3] 颜洁芳. 茜草的市场调查及质量评价研究[D]. 北京：北京中医药大学，2021.
[4] 李欣，高天鹏，张明童，等. 基于多组分含量测定及多元统计分析研究茜草、大茜草及大叶茜草[J]. 药物分析杂志，2023，43(12)：2072－2080.
[5] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第 71 卷第 2 分册[M]. 北京：科学出版社，1999：287.
[6] 黄旭东，杨成梓，王乐. 茜草与入骨丹(东南茜草)质量比较研究[J]. 亚太传统医药，2020，16(2)：44－46.
[7] 王珺，刘亚蓉，宋霞，等. 基于多元统计分析对茜草与藏茜草特征图谱的研究[J]. 药物分析杂志，2022，42(11)：2043－2049.
[8] 郭利霄，申亚君，徐蕴杰，等. 基于 3D 技术和偏光技术的茜草鉴别研究[J]. 世界科学技术－中医药现代化，2020，22(2)：331－337.
[9] 张雪佳，巫兴东，汪哲，等. 中国西部茜草属药用植物资源调查、分类鉴定与开发利用[J]. 时珍国医国药，2023，34(11)：2755－2760.
[10] BI Q，LIU Q，HAN S，et al. An integrated multiple reaction monitoring strategy based on predicted precursor ions and characteristic product ions for global profiling Rubiaceae－type cyclopeptides in three Rubiaspecies[J]. J Chromatogr A，2020，1618：460902.
[11] 张金鸽，代丽萍，陈随清. 河南不同产地茜草的质量评价[J]. 中医学报，2010，25(2)：253－255.
[12] 杨冰月，彭亮，王志华，等. 不同采收期陕产茜草中大叶茜草素含量变化的动态研究[J]. 陕西中医学院学报，2010，33(2)：64－65.

[13] 李鹏,胡正海. 陕西省 9 个地市产茜草药材中大叶茜草素含量比较研究[J]. 西北药学杂志,2014,29(5):458 - 460.
[14] 张娟,张振凌,孟冉,等. 茜草饮片趁鲜切制工艺及与传统切制比较[J]. 中国现代中药,2017,19(4):548 - 552.
[15] 陈星,王侃,单鸣秋,等. UPLC 测定茜草炭中 4 种醌类成分的含量[J]. 中国中药杂志,2012,37(19):2922 - 2925.
[16] 王闽予,何民友,李国卫,等. 不同产地茜草药材 UPLC 指纹图谱研究及化学计量学分析[J]. 广东药科大学学报,2020,36(5):609 - 614.
[17] 卫亚丽,汤洪敏. 陕西茜草挥发油及脂肪酸的成分[J]. 贵州农业科学,2014,42(6):44 - 47.
[18] 崔丽丽,梁振华,高莉,等. 茜草炮制前后红外图谱分析[J]. 河南大学学报(医学版),2020,39(4):240 - 243.
[19] 王志伟,闫慧娇,王晓,等. 氢核磁共振法测定中药茜草中大叶茜草素和羟基茜草素的含量[J]. 山东科学,2017,30(1):1 - 7.
[20] 浦益琼,丁越,王冰,等. 液相色谱 - 质谱法测定茜草中芦西丁含量[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(12):96 - 98.
[21] 马跃新,张莹,杨静,等. 芦西丁在不同种属肝微粒体和肝 S9 中Ⅰ相代谢及Ⅱ相磺酸化代谢的稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(21):113 - 20.
[22] 杨静,王慎兴,王丹,等. 基于液相色谱 - 质谱技术的芦西丁 - DNA 加合物快速筛查研究[J]. 中国药学杂志,2024,59(4):338 - 345.
[23] 刘路,王佳佳,崔雪靖,等. 茜草属植物化学成分研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):225 - 229.
[24] BYUN H S, JU E, PARK K A, et al. Rubiarbonol B induces RIPK1 - dependent necroptosis via NOX1 - derived ROS production[J]. Cell Biol Toxicol,2023,39(4):1677 - 1696.
[25] WEN M,CHEN Q,CHEN W,et al. A comprehensive review of *Rubia cordifolia L.*: Traditional uses, phytochemistry, pharmacological activities, and clinical applications[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:965390.
[26] 李海峰,肖凌云,张菊,等. 茜草化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中药材,2016,39(6):1433 - 1436.
[27] 曾唯雅. 茜草三种蒽醌类化合物治疗类风湿性关节炎研究[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
[28] 陈毅,王海丽,薛露,等. 茜草的研究进展[J]. 中草药,2017,48(13):2771 - 2779.
[29] WANG K,GAO L,ZHANG Q,et al. Revealing the mechanisms and the material basis of Rubia cordifolia L. on abnormal uterine bleeding with uniting simultaneous determination of four components and systematic pharmacology approach - experimental validation[J]. J Pharm Biomed Anal,2020,189:113475.
[30] 张明童,张艳慧,马潇,等. 茜草炭的质量标准提升研究[J]. 安徽医药,2024,28(4):672 - 675,850.
[31] 王海丽. 茜草炭活血祛瘀功效物质基础研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
[32] WANG A K,GENG T,JIANG W,et al. Simultaneous determination of twelve quinones from Rubiae radix et Rhizoma before and after carbonization processing by UPLC - MS/MS and their antithrombotic effect on zebrafish[J]. J Pharm Biomed Anal,2020,191:113638.
[33] 唐苇鸿,沈洪. 基于网络药理学探讨茜草治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中医临床研究,2021,13(31):5 - 11.
[34] LI J,ZHANG J L,GONG X P,et al. Anti - inflammatory Activity of Mollugin on DSS - induced Colitis in Mice[J]. Curr Med Sci, 2020,40(5):910 - 916.
[35] 茹晓,钟秋伶,黄源钧,等. 羟基茜草素对大鼠膝骨关节炎的软骨保护及抗炎作用研究[J]. 广西医科大学学报,2023,40(4):594 - 602.
[36] ZENG W,SHEN C,MO S,et al. The effective treatment of purpurin on inflammation and adjuvant - induced arthritis[J]. Molecules, 2023,28(1):366.
[37] 古炳明,邬伟魁,刘佳,等. 地榆 - 茜草药对治疗子宫异常出血的网络药理学研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版),2023,32(1):13 - 18,44.
[38] 刁翰林,丁楠,李彦楠,等. 基于网络药理学的三七 - 茜草药对治疗异常子宫出血的机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2205 - 2210,2318.
[39] 王素芸,周朝忠,康兴东. 基于网络药理学结合分子对接技术分析血平片治疗月经不调的作用机制[J]. 现代药物与临床,2024,39(5):1163 - 1169.
[40] 邹兆祚,上官同强,杨华杰,等. 基于 UPLC - Q - TOF - MS 和网络药理学技术的扫日劳清肺止咳胶囊质量标志物的研究[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(1):103 - 114.
[41] 陈博婷,郭小艳. 大叶茜草素对人肝癌细胞生物学行为的影响及作用机制[J]. 世界临床药物,2023,44(8):783 - 790,864.
[42] 熊羿屹. 大叶茜草素抗肝癌活性及作用机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.
[43] 曾凤娇,赵冰洁,王攀琦,等. 大叶茜草素诱导黑色素瘤 B16F10 凋亡[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2023,37(1):10 - 14.
[44] 朱欣颖,胡云,王耀辉,等. 大叶茜草素抑制肺癌 A549、H1299 细胞增殖和迁移的机制研究[J]. 皖南医学院学报,2022,41(4):311 - 314,325.
[45] YANG X,TAO Y,XU R,et al. Analysis of active components and molecular mechanism of action of Rubia cordifolia L. in the treatment of nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology and experimental verification[J]. Heliyon,2023,9(6):e17078.
[46] WANG W,ZHOU L,ZHANG X,et al. Mollugin suppresses proliferation and drives ferroptosis of colorectal cancer cells through inhibition of insulin - like growth factor 2 mRNA binding protein 3/glutathione peroxidase 4 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166:115427.
[47] WANG Z,ZHAO S,SONG L,et al. Natural cyclopeptide RA - V inhibits the NF - κB signaling pathway by targeting TAK1[J]. Cell Death Dis,2018,9(7):715.
[48] YANG N, SRIVASTAVA K, CHEN Y, et al. Sustained silencing peanut allergy by xanthopurpurin is associated with suppression of peripheral and bone marrow IgE - producing B cell[J]. Front Immunol,2024,15:1299484.
[49] 周永静,王肖辉,李如意,等. 大叶茜草素对高脂诱导小鼠非酒精性脂肪肝的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(1):86 - 91,110.
[50] 徐婷,王延,伍沙沙,等. 茜草防治心肌梗死的作用及网络药理学方法预测其作用机制[J]. 中药药理与临床,2021,37(3):132 - 139.
[51] XIONG Y, YANG Y, XIONG W, et al. Network pharmacology - based research on the active component and mechanism of the anti-hepatoma effect of Rubia cordifolia L[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8):12461 - 12472.
[52] ZHANG X, BI Q, WU X, et al. Systematic characterization and quantification of Rubiaceae - type cyclopeptides in 20 Rubia species by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry combined with chemometrics[J]. J Chromatogr A,2018,1581 - 1582:43 - 54.