DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.003

经典名方异功散化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析

管咏梅[1,2],王婷婷[1,2],王智权[2,3],熊丽丽[2,3],田真真[2,3],
臧振中[1],朱卫丰[1],王丹凤[2,3],吴样明[2,3]
(1.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,江西 南昌 330004;
2.经典名方现代中药创制全国重点实验室,江西 南昌 330004;3.江中药业股份有限公司,江西 南昌 330006)

摘要:异功散出自《小儿药证直诀》,主治小儿脾胃气虚或兼气滞证。现代研究表明,异功散具备调节胃肠运动、增强免疫功能、抗肿瘤、抗炎及抗氧化、调节肠道菌群等药理作用,临床应用于小儿消化不良、小儿腹泻、支气管哮喘、慢性贫血等疾病。系统地概括了异功散的化学成分、药理作用及临床应用进展,并基于中药质量标志物(Quality marker,Q-Marker)"五原则"预测其Q-Marker,其中人参皂苷Rg_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rb_1、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、茯苓酸、猪苓酸C、去氢土莫酸、橙皮苷、甘草酸、甘草次酸、甘草苷、6-姜酚、白桦脂酸等成分可作为异功散的质量标志物,可为异功散的质量控制提供参考依据。

关键词:异功散;化学成分;药理作用;临床应用;质量标志物
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)07-0013-11

Research Progress on Chemical Composition, Pharmacological Effect and Clinical Application and Quality Marker Prediction Analysis of Yigong San(异功散)

GUAN Yongmei[1,2], WANG Tingting[1,2], WANG Zhiquan[2,3], XIONG Lili[2,3], TIAN Zhenzhen[2,3],
ZANG Zhenzhong[1], ZHU Weifeng[1], WANG Danfeng[2,3], WU Yangming[2,3]
(1. Key Laboratory of Modern Chinese Preparation, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
2. National Key Laboratory for the Creation and Preparation of Modern Traditional Chinese Medicine with Classical Formulas, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
3. China Resources Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330006, Jiangxi, China)

Abstract: Yigong San(异功散) is from *Xiaoer Yaozheng Zhijue* and is used in treating children with deficiency of Qi in the spleen and stomach, or complicated with Qi stagnation. Modern research has shown that Yigong San has the pharmacological effects of regulating gastrointestinal motility, enhancing immune function, anti-tumor, anti-inflammation and anti-oxidation and regulating intestinal flora. Its clinical applications include pediatric dyspepsia, pediatric diarrhea, bronchial asthma and chronic anemia. This paper systematically summarized the chemical composition, pharmacological effects and clinical application of Yigong San, and predicted its quality markers(Q-Markers) based on the "five principles" of traditional Chinese medicines, among which ginsenosides Rg_1, Re, Rb_1, atractylenolide Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, pachymic acid, polyporenic acid C, dehydrotumulosic acid, hesperidin, glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, liquirtin, 6-gingerol, betulinic acid and other components can be used as the Q-Markers for Yigong San, aiming to provide a good solution for Yigong San.

Keywords: Yigong San(异功散); chemical composition; pharmacological effects; clinical application; quality markers

异功散为2022年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录(第二批儿科部分)》中的名方之一[1],来源于宋代钱乙所撰写的儿科学著作《小儿药证直诀》,由人参、茯苓、白术、陈皮、甘草、生姜、大枣7味药材组成,主要功效为健脾益气、行气和胃。用于小儿脾胃气虚或兼气滞证,症见不思饮食,大便溏薄,胸脘痞闷不舒,或呕吐、泄泻,舌淡,苔薄,脉弱等[2]。在临床应用中,该方应用于小儿消化不良、腹泻等胃肠道疾病[3]以及支气管哮喘、消化性溃疡、贫血、肿瘤等多种疾病,均有较好治疗作用[1]。质量标志物(Quality-marker,Q-Marker)的概念是由刘昌孝[4]院士于2016年提出,主要包括"质量传递与溯源""成分特有性""成分有效性""复方配伍环境"及"成分可测性"5个方面[5]。系统总结了异功散在化学成分、药理作用及临床运用方面的研究进展,并依据中药质量标志物"五原则",对其质量标志物进行了预测性分析,旨在为异功散复方

基金项目:江西省重点研发项目(20243BCC31010);江西省科技厅全国重点实验室专项(2023QGZDSYS002)
作者简介:管咏梅(1979-),女,河南周口人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药新制剂与新技术。
通讯作者:吴样明(1988-),男,江西贵溪人,高级工程师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中药制剂。E-mail:wuym@crjz.com。

制剂的质量控制提供依据。

1 异功散的化学成分研究

1.1 单味药化学成分分析

1.1.1 人参 人参中含丰富的化学成分,包括皂苷类、挥发油、多糖类及多种氨基酸[6]。皂苷类成分为人参的主要活性成分,主要包括人参皂苷 Rb_1、Rb_2、Rb_3、Rc、Rd、Re、Rg1、Rf等[7],目前皂苷类成分是研究比较成熟的有效成分。张维玲等[8]通过水蒸气蒸馏法提取人参药材挥发油,并应用气相色谱-质谱联用技术(Gas chromatograph-mass spectrometer, GC-MS)分别鉴定出40多个化合物,主要包括单萜类、烷烃类、酯类、倍半萜类,分别有β-人参烯、吉玛烯、γ-榄香烯、α-蒎烯、荜烯、β-蒎烯等。SONG Y R等[9]采用酶辅助提取法从人参中提取多糖,将鲜参用3倍体积蒸馏水浸泡后,100 ℃加热30 min使其软化,再用α-淀粉酶或纤维素酶处理,经离心、冰乙醇沉淀上清液得粗多糖,最后通过Spectra/Por膜透析并冻干,最终获得纯化的人参多糖,且多糖含量为鲜参重量的3.2%。此外,人参中也含有一定比例的氨基酸,包含精氨酸、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸等17种基础氨基酸,其总量约为9.1%[10]。

1.1.2 茯苓 茯苓含有多种化学成分,包括萜类化合物、多糖、挥发油、氨基酸等多种成分[11]。其中,萜类化合物为其主要药效成分[12],在医学领域被广泛应用。刘文文等[13]运用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱技术(Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole/orbitrap high-resolution mass spectrometry, UHPLC-Q-Orbitrap-MS),对不同栽培方式所得的茯苓进行检测,共鉴定和推测出88个化合物,包括三萜类成分45个、有机酸类成分15个、糖类及其衍生物成分6个、氨基酸及其他类成分共22个。冯冰薇等[14]应用多种化学模式识别方法对特征指纹图谱进行综合判别分析,发现不同产地茯苓中均含有去氢土莫酸、猪苓酸C、去氢茯苓酸等3种三萜酸且含量平均分别为1.33%、1.23%、1.67%。陈泓宇[15]通过GC-MS对茯苓菌核挥发性成分进行分析,并通过Nist20数据库进行比对,共鉴定到128种化合物,其中挥发性成分有50个,单萜类化合物有桉叶油醇、异龙脑、α-萜品醇等,倍半萜类化合物包括β-金合欢烯等。

1.1.3 白术 白术的主要成分包含挥发油、内酯类、多糖类等多种有效成分[16]。李伟等[17]对浙江产的白术进行研究,提取分离得到了白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、双白术内酯等成分。梁田儿等[18]运用水蒸气蒸馏法提取白术挥发油,并用GC-MS分离鉴定其成分,实现了白术挥发油组分的分离与鉴定,结果鉴定出37个化合物,占挥发油总量的94.79%,其中含量最多的是苍术酮,其次为β-桉油醇。林爽等[19]建立了白术的指纹图谱并结合多元统计分析方法,从16批药材中鉴别出了5种关键的差异性标志物新绿原酸、隐绿原酸、绿原酸以及白术内酯Ⅱ和白术内酯Ⅲ。

1.1.4 陈皮 陈皮主要成分有挥发油、黄酮类、多糖类等。陈有根等[20]采用气相色谱-质谱联用技术,对4种不同来源的陈皮挥发油的成分进行了检测,结果显示这些挥发油中均含有柠檬烯、γ-松油烯、β-月桂烯、α-松油醇等。黄芳等[21]运用高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱技术(High performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-TOF-MS),从不同产区的陈皮中分离鉴定出黄酮及其苷类成分26个,主要包括甜橙黄酮、橘皮素和六甲氧基黄酮等。张婷婷等[22]运用超声提取法提取陈皮中的黄酮类成分,结果橙皮苷、川陈皮素、桔皮素等黄酮类成分的提取率较高,高于索氏提取法对这3种成分的提取率。唐婷范等[23]利用超声波辅助提取法提取陈皮多糖[料液比为1∶45(g/mL),提取时间为10 min,超声功率为350 W,提取温度为65 ℃],在此条件下,陈皮多糖得率高达40.06%。

1.1.5 甘草 甘草的核心化学成分主要有三萜类、黄酮类化合物及氨基酸和有机酸等。甘草的主要生物活性来源于三萜皂苷类成分,至今已从甘草中鉴别出超过60种此类化合物[24],其中最具代表性的成分为甘草酸和甘草次酸[25-26]。朱大元等[27]采用乙醇溶剂提取法对陕西甘草的根和茎进行化学成分研究,通过乙醚萃取和分离,从粗提物中获得了6种黄酮类化合物,分别为异甘草黄酮醇、甘草香豆素、甘草素、异甘草素、甘草醇和异甘草醇。VLAISAVLJEVIĆ S等[28]从甘草中分离得到15个有机酸类化合物,其中包括咖啡酸、没食子酸、阿魏酸、绿原酸、肉桂酸、2,5-二羟基苯甲酸等。孙良明等[29]采用硅胶、SephadexLH 20柱色谱以及半制备型高效液相色谱等手段进行分离纯化,结果从胀果甘草的乙酸乙酯萃取部分分离得到5个化合物,分别为刺芒柄花素、异甘草素、达维荚蒾苷元、α-甘草次酸和β-甘草次酸。有学者对甘草根、茎、叶的氨基酸含量进行了测定,结果显示,甘草中含的氨基酸种类为18种,其中人体必需氨基酸8种,其中包括精氨酸、谷氨酸等。

1.1.6 生姜 生姜中含有多种化学成分,如挥发油、姜辣素、二苯基庚烷、多糖类[30]、黄酮类[31],以及18种氨基酸[32]、7种微量元素[33]和蛋白酶[34]等成分。余珍等[35]采用GC-MS法比较生姜蒸馏油与超临界萃取油,结果发现超临界萃取的姜油树脂较好地保持了生姜的特征辛香气及辣味成分,其中姜辣素成分占23.09%。张杰等[36]采用硅胶柱色谱、制备液相色谱、Sephadex LH-20柱色谱等多种方法进行分离纯化并鉴定,结果从生姜提取物中分离鉴定了7个化合物,分别为6-姜烯酚(6-shogaol)、8-姜烯酚(8-shogaol)、6-姜酚(6-gingerol)、8-姜酚(8-gingerol)、10-姜酚(10-gingerol)、5-去氧-6-姜辣醇(6-paradol)和10-姜烯酚(10-shogaol)等。汪晓辉及其团队[37]采用GC-MS对生姜中的挥发油组分进行检测,结果发现α-姜烯是姜制品中含量最为丰富的成分。

1.1.7 大枣 大枣化学成分复杂多样,主要包括核苷类、三萜类、黄酮类、糖类、有机酸等多种化学成分[38-39]。HANABUSA K等[40]从大枣中提取环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP),得到纯度为34%的cAMP,经薄层色谱法(Thin layer chromatography, TLC)纯化后纯度可达97%,进一步证明大枣中cAMP含量最为突出。刘世军等[41]利用薄层色谱技术对不同炮制下的大枣样品中的化学成分进行了鉴定,显示大枣的主要萜类成分包括白桦酯酸和齐墩果酸。关俊玲等[42]研究发现大枣中含有丰富的蛋白质,含量在2.40~3.22 g/100 g。林勤保等[43]采用高效液相色谱法,发现D-半乳糖、L-阿拉伯糖均存在于大枣中性多糖和酸性多糖中,其中酸性多糖还包括L-鼠李糖、D-甘露糖和D-半乳糖醛酸,中性多糖包括D-葡萄糖。马倩倩等[44]采用高效液相色谱-二极管阵列检测器法,经水浴超声、离心、膜过滤可提取大枣中的有机酸,主

要有草酸、酒石酸、奎宁酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸等。

1.2 异功散全方化学成分分析

与单味药相比，中药复方的成分较为复杂。当前针对异功散化学成分的研究，大多着重于分析其各个组成单味药的化学构成，而对于全方的化学成分探究相对较少。基于已开展的单味药研究成果以及文献记载可以推测异功散全方的化学成分大致涵盖黄酮类化合物，单萜、倍半萜及内酯类，三萜及三萜皂苷类，氨基酸类及多糖类等多种生物活性物质。见插页Ⅴ图1和表1。

2 异功散的药理作用研究

近年来，诸多学者深入探究了其药理作用，揭示出它具有抗炎、抗氧化、调节胃肠道运动、增强免疫、抗肿瘤、改善心血管及保护肝脏等多重作用。关于这些药理作用及其机制，详见插页Ⅵ图2。

2.1 调节胃肠运动

异功散可能通过上调血清胃泌素（Gastrin，GAS）和血清胃动素（Motilin，MTL）水平、下调血清血管活性肠肽（Vasoactive intestinal peptide，VIP）和降钙素基因相关肽（Calcitonin gene-related peptide，CGRP）水平来改善胃肠运动。而加味异功散可调整食欲调节因子、调节胃肠激素，从而使肠道恢复正常。李翰星等[61]通过实验观察异功散对功能性消化不良（Functional dyspepsia，FD）大鼠胃肠动力和肠黏膜屏障功能的影响，结果显示给药异功散高剂量组大鼠的胃排空延迟和肠道运动缓慢明显改善，GAS和MTL水平均明显升高，VIP和CGRP水平均明显降低，表明异功散可能通过上调GAS和MTL水平、下调VIP和CGRP水平来改善FD大鼠胃肠运动。苏旋等[62]利用异功散加味可治疗脾虚气滞证餐后不适综合征，从而调节胃肠运动。向正可等[63]利用异功散加味联合常规治疗，经治疗后人生长激素腺释放肽（Ghrelin）、血红蛋白（Hemoglobin，HGB）水平升高，瘦素（Leptin，LEP）水平降低，GAS、酪神经肽（Neuropeptide Y，NPY）水平升高，表明加味异功散可调整食欲调节因子，调节胃肠激素，促进胃肠道功能恢复，对脾胃虚弱型小儿厌食症患者疗效显著[64-65]。

2.2 增强免疫功能

异功散可能通过提升血清免疫球蛋白A（Immunoglobulin A，IgA）与免疫球蛋白G（Immunoglobulin G，IgG）水平，降低免疫球蛋白E（ImmunoglobulinE，IgE）浓度，增强机体免疫机能，其中所含有效成分人参皂苷，可提升白细胞介素-2（Interleukin 2，IL-2）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）及干扰素γ（Interferon-γ，IFN-γ）的表达水平，从而增强免疫功能。有研究[66]表明，人参多糖及糖肽复合物均能提升免疫力，人参皂苷通过提升IL-2、TNF-α及IFN-γ的表达水平，能够有效缓解免疫抑制的病理表现，进而优化免疫功能[67]。王宝儿[68]团队运用健脾益气疗法对肺脾两虚模型大鼠进行干预，结果证实了加味异功散能提升血清IgA与IgG水平，降低IgE浓度，从而增强此类大鼠的免疫机能。范亚丽等[69]的研究表明，针对小儿厌食且伴有脾胃气虚证，采用异功散加减方进行治疗，不仅能有效减轻临床症状，提升机体免疫能力，而且可以优化脾胃功能。

2.3 抗炎作用

异功散通过抑制巨噬细胞分泌白细胞介素-6（interleukin 6，IL-6）、TNF-α、环氧化酶-2（Cyclooxygenase-2，COX-2）、前列腺素E_2（Prostaglandin E_2，PGE_2）等炎症因子发挥抗炎作用，其机制可能与抑制巨噬细胞表面核因子κB（Nuclear factor kappa-B，NF-κB）和胱天蛋白酶1的活性相关[70]。异功散中人参、白术、甘草是发挥抗炎作用的有效活性物质。其中人参皂苷Rb1通过抑制2，4，6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎模型小鼠结肠组织中TNF-α、IL-1β、IL-6的表达，显著缓解结肠炎症[71]。白术的主要活性成分白术内酯-Ⅰ能抑制脂多糖诱导的炎症细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-13的产生[72-73]。甘草中的异甘草素通过抑制IκB激酶、细胞外信号调节激酶1/2和丝裂原活化蛋白激酶磷酸化，减弱NF-κB转录活性，下调iNOS、COX-2、TNF-α和IL-6，达到抗炎作用[74]。

2.4 抗氧化作用

异功散通过抑制活性氧（Reactive oxygen species，ROS）和一氧化氮（Nitric oxide，NO）的产生，提高超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione peroxidase，GSH-Px）、谷胱甘肽（Glutathione，GSH）[75]水平，起到抗氧化作用。异功散中人参、甘草、茯苓是发挥抗氧化的主

表1 异功散中的化合物信息

化合物类型	化合物名称	药材归属	药理作用	文献来源
黄酮类化合物	甘草黄酮、山柰酚、槲皮素、甘草苷、甘草素、异甘草苷、异甘草素、新甘草苷、新异甘草苷、橙皮苷、川陈皮素、新橙皮苷、柑橘素、5-去甲二氢川陈皮素、7-羟基双氢黄酮、芦丁	甘草、陈皮、生姜、大枣	抗炎作用、抗氧化作用、免疫调节	[20-21，45-49]
单萜、倍半萜及内酯类	β-人参烯、吉玛烯、γ-榄香烯、α-蒎烯、茨烯、β-蒎烯、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、双白术内酯、苍术酮、β-桉油醇、壬醛、α-松油醇、2-甲基庚烷、D-柠檬烯、β-月桂烯、α-松油醇、芳樟醇、α-侧柏烯、α-金合欢烯、α-姜烯、α-蒎烯	人参、白术、甘草、陈皮、生姜	抗肿瘤作用、抗炎作用、免疫调节	[8，17-18，20，48，50-52]
三萜、三萜皂苷类	人参皂苷Rg_1、Ra_1、Ra_2、Rb_1、Rb_2、Rb_3、Re、Rc、Rd、Rg_3、Rh_2，茯苓酸，土莫酸，依布里酸，茯苓酸甲酯，茯苓新酸G，乌苏酸，茯苓酸，猪苓酸C，去氢土莫酸，18α-甘草次酸，甘草内酯，光甘草酸，齐墩果酸，白桦脂酸	人参、茯苓、甘草、大枣	免疫调节作用、抗肿瘤与保肝作用	[12-14，53-57]
氨基酸类	天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、赖氨酸、苏氨酸、精氨酸、甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、组氨酸、酪氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、异亮氨酸	人参、甘草、大枣、生姜	调节免疫功能、抗氧化作用	[6，25，39，58-59]
多糖类	人参多糖、茯苓多糖、甘草多糖、白术多糖、大枣多糖	人参、白术、茯苓、甘草、大枣	抗肿瘤作用、保肝作用、增强免疫功能	[7，12，38，43，60]

要活性物质。其中人参皂苷 Rb_1 能够有效减少羟基自由基与次氯酸这两种最强的活性氧[76]。甘草苷具有降低丙二醛浓度的作用,并能促进 SOD 含量的提升,此作用与抑制脑脂质过氧化及清除脑内氧自由基相关,进而增强抗氧化能力[77]。研究表明,茯苓中的有效成分茯苓酸能够抑制 AH Plus 刺激的成骨细胞中 ROS 和 NO 的产生,证明茯苓也具有抗氧化功能[78]。

2.5 抗肿瘤作用

异功散通过激活免疫细胞(如 T 细胞、自然杀伤细胞)和调节细胞因子(如 IL-2、TNF-α)的表达,增强机体对肿瘤细胞的识别和清除能力。万仁英[79]采用小鼠移植性肝癌动物模型给予加味异功散高、中剂量灌胃,结果表明加味异功散能升高白细胞,显著提高荷瘤及化疗后小鼠的免疫功能,增加免疫器官重量,明显增强其 IL-2 和 NK 细胞活性,还可减少突变 P53 蛋白表达,加强化疗药诱导肿瘤细胞凋亡的作用。汤凯莉[80]通过探讨加味异功散联合负压引流防治乳腺癌术后皮下积液效果,证明可以一定程度减少术后皮下积液的量、减少引流时间、促进伤口愈合,表明异功散在一定程度上有抗肿瘤的药理作用。

2.6 其他作用

此外,异功散还有调节肠道菌群平衡、保肝等药理作用。研究表明,加减异功散的胃肠代谢产物能够上调紧密连接蛋白 mRNA 的表达量,降低黏膜通透性,修复黏膜屏障,这可能与加减异功散调节菌群结构有关。梁燕妮等[81]研究哮喘小鼠存在肠道菌群失衡,而异功散干预后发现,可能通过恢复哮喘小鼠肠道菌群的平衡,从而实现改善哮喘症状和气道炎症反应的作用。此外异功散能够抑制氧化应激,从而保护肝细胞免受氧化应激损伤。

3 临床应用

3.1 小儿消化不良

异功散出自《小儿药证直诀》,具有益气补中、理气健脾之效。小儿消化不良归属于"积滞""痞满""胃脘痛"等范畴,病因病机复杂,此病病机关键为脾虚气滞,治宜健脾和胃、理气消胀[82]。吴洁如等[83]通过实验观察异功散加味辅助治疗小儿 FD 脾虚夹积证的效果,结果表明此加味方剂能改善 FD 相关症状,上调血清胃泌素-17、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ水平,对小儿功能性消化不良脾虚夹积证治疗效果显著。易颖等[84]通过异功散加减配合常规西药,针对儿童抗生素相关性腹泻进行治疗,结果显示能显著提升疗效,并能显著降低复发率,表明异功散加减复方可作为治疗小儿消化不良的有效复方。李翰星等[61]采用低、中、高不同剂量的异功散对大鼠进行灌胃处理。实验结果显示,异功散各剂量组均显著提升了闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白 1(Zonula occludens 1,ZO-1)、连接黏附分子 1(Junctional adhesion molecule 1,JAM-1)表达水平,表明异功散可能通过上调这些紧密连接蛋白的表达来维护肠黏膜屏障的完整性,进而对消化不良症状展现出治疗效果。

3.2 小儿腹泻

《小儿药证直诀》中记载的异功散具备补气健脾与理气祛湿的功效,与小儿腹泻中脾胃虚寒证的病理机制相符合。古铭泽[85]通过四君子汤加减治疗小儿腹泻,研究组较对照组治疗后 TNF-α、IL-6、超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平降低,IgA、IgM、IgG 水平提升,表明四君子汤加减治疗腹泻患儿的临床疗效明显。其中 TNF-α、IL-6、hs-CRP 作为常见炎性因子,参与了腹泻发病过程,而异功散是在四君子汤的基础上增加了陈皮、生姜、大枣,有显著的抗炎作用,因此也可用于治疗小儿腹泻。研究显示,采用异功散结合白扁豆、莲子枳壳及常规治疗手段对抗生素相关性腹泻脾胃虚寒证儿童进行治疗[86-87],能有效缓解症状,缩减病程并减少复发,临床效果显著。

3.3 支气管哮喘

异功散中的多个活性成分能通过 TNF、核因子 κB p65 亚基(RELA)、白细胞介素-1α(Interleukin-1 alpha,IL-1α)等多个核心靶点,在 C 型凝集素受体(C-type lectin receptors,CLRs)、TNF、Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)、NF-κB 和 IL-17 等多个信号通路起到治疗支气管哮喘的作用[88]。其中甘草查尔酮 A 能抑制 IκB 激酶(IκB kinase,IKK)/NF-κB/胸腺基质淋巴细胞生成素(Thymic stromal lymphopoietin,TSLP)通路治疗哮喘;柚皮素通过下调 ROS 产生,并通过表皮生长因子受体-磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(Epidermal growth factor receptor-phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B,EGFR-PI3K-Akt)/细胞外信号调节激酶丝裂原活化蛋白激酶(Extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase,ERK MAPK)信号通路抑制 NF-κB 活性,从而减少气道炎症期间的黏液产生,从而在哮喘治疗中发挥作用[89]。梁燕妮及其团队[81]研究表明,异功散能通过恢复肠道菌群的丰富性和多样性,有效缓解哮喘小鼠的症状,并减轻其气道炎症反应。刘华等[90]研究基于"脾肺同治"理论,运用培土生金法的临床治疗思想,建立幼年小鼠哮喘模型,采用异功散进行早期防治,结果表明肺泡液中 IL-10 的含量增加,IL-17 的含量降低,说明异功散的早期防治可缓解幼年小鼠的气管炎症。

3.4 其他作用

异功散不仅能应用于小儿消化不良、腹泻、支气管哮喘,还对小儿厌食症、慢性病贫血、皮肤病等有治疗作用。薛城等[91]通过使用脂多糖诱导的小鼠模型模拟慢性病贫血[92],发现异功散能下调血清炎症因子 IL-6 的水平,并提高肝脏中 IL-6 和肝素结合蛋白的 mRNA 表达,同时增加铁转运蛋白的表达,从而提高小鼠血清铁水平,降低血清铁蛋白及肝组织非血红素铁,进而改善贫血[93]。王玎[94]在玉屏风散联合异功散的基础上,根据患者情况适当加用药物,可显著改善慢性荨麻疹患者的体质,并有效防止疾病复发。李丹等[95]研究表明异功散通过调节 MAPK、NF-κB、生长因子、癌症、蛋白磷酸化等相关的信号通路来实现对胃肠道消化功能和肠道菌群的调节从而治疗小儿厌食症。

4 异功散质量标志物预测分析

刘昌孝院士基于中医药体系特点,提出了 Q-Marker 这一质量控制新概念,能够体现中药材的品质、疗效及安全性[96-97]。本文基于 Q-Marker"五原则"要求,对异功散相关文献进行系统整理与研究分析,进而预测异功散潜在质量标志物。见插页Ⅵ图 3。

4.1 基于质量传递与溯源

在中药系统药理学数据库 TCMSP(http://tcmspw.com/tcmsp.php)中,以异功散成分"人参""白术""茯苓""陈皮""甘草""大枣""生姜"为检索词,共获得 1020 种成分:人参 190

种,白术55种,茯苓34种,陈皮63种,甘草280种,生姜265种,大枣133种。根据药物动力学准则,设定口服利用度(OB)≥30%及药物相似性(DL)≥0.18的筛选条件后,进一步筛选出175种活性成分。其中人参22种、白术7种、茯苓15种、陈皮5种、甘草92种、生姜5种、大枣29种。然后剔除12个重复成分,得到异功散163个活性成分。

中药复方的有效成分首先入血,再通过血液到达疾病的靶点发挥作用,质量传递体系的最终环节是血液中的生物效应成分。WANG J等[98]利用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用技术(Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-exactive-orbitrap mass spectrometry, UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS),大鼠服食五味异功散后在大鼠血浆中检测到了23种化学成分(甘草苷、异甘草苷、异甘草素、柚皮苷、橙皮苷、橙皮素、柚皮素、甘草素、人参皂苷Rb_1、人参皂苷Rc、人参皂苷Rg_2、光甘草内酯、异橙黄酮、5-去甲基川陈皮素、人参皂苷Re、6-去甲氧基橘皮素、甘草酸、川陈皮素、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、橘皮素、甘草次酸),再利用UPLC-MS/MS技术,定量测定大鼠血浆和组织中异功散的8种主要化合物,其中甘草苷和异甘草苷分布在肝脏和心脏;橙皮苷以及人参皂苷Rb_1、Re和Rg_1主要分布在脾脏和肾;白术内酯Ⅰ和白术内酯Ⅱ主要分布在脾脏、肝脏和肾脏中。钱琪[99]采用UPLC-QTOF-MS/MS方法可在大鼠血浆中测得茯苓新酸B、去氢土莫酸、茯苓新酸A、猪苓酸C、茯苓新酸AM、去氢茯苓酸、茯苓酸、松苓新酸。此外,LI L L等[100]在大鼠血浆中检测到了10-姜辣素和6-姜酚。

基于以上文献研究,人参皂苷Rg_1、Re、Rb_1、Rg_2、Rc,白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ,猪苓酸C,茯苓酸,去氢土莫酸,甘草苷,甘草酸,异甘草苷,甘草次酸,橙皮苷,川陈皮素,柚皮苷,10-姜辣素及6-姜酚可能是异功散的入血成分。

4.2 基于成分特有性

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎。人参的主要成分有皂苷类、挥发油类、多糖类、有机酸类等。其中,皂苷类为其主要活性成分,具有多种生物活性[101]。因此人参皂苷Rg_1、Rb_1、Re、Rd、Rg_3、Rh_1可作为其特有性成分[102]。

白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎。白术含有挥发油、内酯类成分、多糖、苷类以及氨基酸等多种化学成分。其中苍术酮、白术内酯类如白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ等为白术的特征性成分[103]。

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat. 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根和根茎,三萜类与黄酮类是甘草的主要活性成分,其中甘草酸、甘草苷、甘草次酸含量高且活性强,具有特征性[56,104]。

陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco. 及其栽培变种的干燥成熟果皮。陈皮主要含有黄酮类化合物、挥发油、生物碱等物质,其中黄酮类化合物为陈皮的主要活性成分,而橙皮苷作为二氢黄酮苷,占陈皮提取物中黄酮总含量的50%以上[47]。因此,常常把橙皮苷被选定为陈皮的特有性成分[105]。

茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos*(Schw.)Wolf 的干燥菌核,内含多种成分,包括多糖类、三萜类、甾体化合物、挥发油及脂肪酸等[106]。茯苓的活性组分以三萜类化合物为主,从其药材中分离出的三萜类成分,如茯苓酸、猪苓酸C以及去氢土莫酸等,不仅具有较高的含量,而且具有鲜明的特征[107]。

生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎。生姜的化学组成主要包括挥发油、姜辣素、二苯庚烷类化合物及黄酮类物质。其中挥发油是其核心成分[108],且6-姜酚含量最高并显示出最高的生物活性,可以作为生姜的特有性成分。

大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的干燥成熟果实,其化学成分主要包括核苷类、三萜类、皂苷类、黄酮类等物质。以三萜类化合物为大枣的主要活性成分,具有多种药理活性,其中白桦脂酸药理作用广泛,较具特征性[109]。

4.3 基于成分有效性

质量控制的核心目标在于确保中药的有效性,因此,有效性成为界定质量标志物的关键因素。研究发现,人参皂苷Rg_1、Rh_4、Rk_1、Rg_1、Rb_1、Re,白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ,茯苓酸,去氢土莫酸,橙皮苷,甘草酸,甘草苷,甘草次酸及6-姜酚等成分可能是异功散产生药效的关键物质。

4.3.1 *抗肿瘤* 异功散中发挥抗肿瘤作用的有效物质有人参皂苷、甘草酸、白术内酯、茯苓酸、去氢土莫酸、去氢依布里酸、6-姜酚等。人参所含的主要活性成分人参皂苷Rg_1、Rh_4、Rk_1、Rg_5,对肿瘤细胞增殖有明显的抑制作用。多项研究[110-112]揭示,人参皂苷在肺癌、乳腺癌及结肠癌中,分别对Lewis肺癌细胞、MCF-7乳腺癌细胞以及SW480结肠癌细胞的增殖具有明显的抑制效果。袁梦云等[113]研究了白术内酯Ⅱ对巨噬细胞的调控功效及其抗癌机理,研究发现,白术内酯Ⅱ能够降低巨噬细胞内磷酸化磷脂酰肌醇3激酶(Phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)的水平,促进M_1型巨噬细胞的分化,调整肿瘤微环境状态,从而抑制胃癌细胞的增殖变化。此外,有研究发现茯苓酸能抑制二乙基亚硝胺诱发的大鼠肝癌模型中的炎症和氧化应激,降低Hip-po信号通路活性,减轻肝损伤并缓解癌变症状[114]。MIZUSHINA Y等[115]研究发现去氢土莫酸和去氢依布里酸可能是DNA拓扑异构酶的抑制剂,可阻止人胃癌NUGC-3细胞的生长,因而可以将其应用于癌症的治疗。徐上云[116]研究表明,甘草酸处理人结肠癌LoVo细胞后,能抑制其增殖、迁移及Wnt通路相关蛋白、β-连环蛋白(β-catenin)和细胞周期蛋白D1(Cyclin D_1)的表达,且抑制效果随浓度增加和时间延长而增强。KAPOOR V等[117]研究结果发现生姜中6-姜酚致使宫颈癌细胞停滞在G_2期,能够显著提高胱天蛋白酶3(Caspase-3)的表达。

4.3.2 *保肝作用* 异功散中发挥保肝作用的有效物质有人参多糖、白术内酯Ⅰ、甘草酸、单葡萄糖醛基甘草次酸、甘草次酸、茯苓多糖等。人参多糖在氧化应激肝损伤中,能增强三磷酸腺苷酶活性,恢复酶水平,促进肝脏功能正常化,并降低丙二醛,提升超氧化物歧化酶,减轻肝脏氧化应激损伤[118]。马志梅等[119]研究表明白术内酯Ⅰ可以在一定程度上减轻乙酰氨基酚导致的肝脏损伤和氧化应激反应,保护肝细胞。刘靖丽等[120]分析了甘草提取物中的3种皂苷类化合物(甘草酸、单葡萄糖醛基甘草次酸和甘草次酸)的结构与保肝活性之间的关系,结果表明这3种皂苷类化合物都具有保肝作用。程玥等[121]研究发现,不同茯苓提取物对CCl_4诱导的小鼠肝损伤均具有不同程度的保护作用,茯苓多糖效果最为明显。

4.3.3 *调节免疫系统* 异功散中增强免疫作用的有效物质有

人参多糖、茯苓酸、猪苓酸C、土莫酸、去氢土莫酸、白术多糖、甘草酸、橙皮苷等。有研究[66,122]表明，人参多糖与糖肽复合物均能增强免疫力，且分子量较小的分子在体外实验中显示出更强的免疫活性，其提升免疫效果更为突出。白术多糖能够促进CD28/IP3R/PLCγ1/AP－1/NFAT信号通路的上调，从而有效减轻环磷酰胺引发的免疫机能抑制[123]。其次，PAMK可显著提升脾脏指数，改善脾脏形态异常，减少细胞死亡，并维持Th_1与Th_2细胞的平衡状态，从而对免疫系统发挥调节作用[124]。倪付勇等[125]研究茯苓非糖成分的抗补体活性，表明齐墩果酸、乌苏酸、猪苓酸C、土莫酸、去氢土莫酸、3－表－去氢土莫酸、茯苓酸、去氢茯苓酸、松苓新酸对经典的补体激活具有不同程度的抑制作用。甘草多糖能通过增加T淋巴细胞增殖及细胞因子表达，提升小鼠免疫器官指数，增强免疫功能[126]。此外，甘草酸能够诱导干扰素生成，提高自然杀伤细胞的活性，从而显著提高免疫功能[127]。李荣等[128]的研究揭示，橙皮苷能够提升免疫受损小鼠的脏器功能及碳廓清能力指标K，增强吞噬活性α，并改善免疫抑制状态下小鼠脾淋巴细胞的增殖障碍，证实了橙皮苷具有免疫调节的作用。

4.4 基于复方配伍环境

中药复方配伍是指在中医药理论指导下使用单味中药或多味中药结合而形成的方剂，通过运用特殊的方剂配伍环境而达到特定的疗效，以达到治疗不同疾病的目的。

《小儿药证直诀》记载异功散的煎服法为“上为细末，每服二钱，水一盏，生姜五片，枣两个，同煎至七分，食前温服”。现代各药常用日服量可折算如下：人参4.96 g、茯苓4.96 g、白术4.96 g、陈皮4.96 g、甘草4.96 g，另加生姜15.00 g、大枣18.00 g。异功散中，人参为君药，大补元气、健脾益肺；白术为臣药，健脾燥湿以助人参；茯苓为佐药，健脾渗湿、协同白术祛湿；陈皮亦为佐药，理气健脾、燥湿化痰以行气滞；甘草为使药，益气和中、调和诸药；后世常加生姜、大枣为佐使药，生姜温中散寒、和胃止呕，大枣补中益气、调和药性，全方共奏益气健脾、行气化滞之效。胡宇[129]研究表明陈皮可能通过抑制肠道中P－gp蛋白活性以促进异功散中人参皂苷Rb_1和人参皂苷Re的肠吸收，从而使异功散全方发挥“补而不滞”作用，表明异功散中陈皮为点睛之笔，既可运人参之气以增强营卫防御，使邪难侵，又能运白术、茯苓之气以健脾化湿，助水谷精微布散全身，从而提升机体免疫功能[130]。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》，由人参、白术、茯苓、炙甘草4味药组成，是益气健脾的经典方剂，主治脾胃气虚证。而异功散是在四君子汤的基础上加上陈皮、生姜、大枣而成，陈皮理气行滞，增强脾胃运化功能，使补而不滞，生姜、大枣调和脾胃，增强方剂的整体效果。

4.5 基于成分可测性

测定成分的可测性是确立质量标志物的重要前提。2020年版《中华人民共和国药典》明确了人参、甘草、陈皮及生姜的含量测定指标，主要包括人参皂苷Rg_1、Re、Rb_1，甘草苷，甘草酸，橙皮苷，川陈皮素，橘皮素，6－姜辣素，8－姜酚，10－姜酚。杨晓阳等[131]采用HPLC技术建立异功散指纹图谱，所得HPLC标准指纹图谱包括8个特征峰，以5号峰橙皮苷为参照峰，其他共有峰分别为甘草苷、人参皂苷Rb_1、甘草酸等。李丹等[132]利用高效液相色谱技术检测异功散中多种有效成分，再利用外标法，可得到甘草苷、橙皮苷、甘草酸、芸香柚皮苷和芹糖甘草苷的含量。李晴等[133]运用UPLC技术构建了白术药材的指纹图谱，鉴定出白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及苍术酮4种活性成分，初步推测这些成分可作为白术的质量标志物。易中宏[134]通过分离茯苓三萜化合物得到茯苓酸和猪苓酸C。根据异功散关键信息表以及文献记载可知[1]，异功散的煎服法是将药材研为细末，各称取1.6 g，加水300 mL、生姜5片（5.0 g）、枣2个（6.0 g），共同煎煮至210 mL，饭前温服。其中复方中生姜和大枣的用量相对较高，因此考察生姜和大枣的成分也是十分必要的。朱德全等[135]利用UPLC技术建立了生姜指纹图谱，标定了4个共有峰，分别为6－姜辣素、升麻素苷、6－姜烯酚、8－姜酚。冯玉等[109]利用UPLC－MS/MS测定25批大枣中环磷腺苷、绿原酸、咖啡酸、芦丁、白桦脂酸、路路通酸和齐墩果酮酸的含量，结果不仅可测得大枣内不同成分含量而且通过统计方法证明白桦脂酸、齐墩果酮酸、路路通酸及芦丁为大枣质量差异性评价的指标成分。

综上所述，根据质量标志物的“五原则”进行深入分析，异功散中的多种成分如人参皂苷Rg_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rb_1、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、茯苓酸、猪苓酸C、去氢土莫酸、甘草酸、甘草次酸、甘草苷、橙皮苷、6－姜酚、白桦脂酸等，均展现出高度的专属性与可测性，且便于质量控制。因此，这些成分可以被视为异功散的质量标志物。具体信息见表2。

表2 异功散的质量标志物

化合物	分子式	CAS	相对分子质量	药材来源	处方地位
人参皂苷Rg1（ginsenoside Rg1）	$C_{42}H_{72}O_{14}$	22427－39－0	801.01	人参	君药
人参皂苷Re（ginsenoside Re）	$C_{48}H_{82}O_{18}$	52286－59－6	947.15	人参	
人参皂苷Rb1（ginsenoside Rb1）	$C_{54}H_{92}O_{23}$	41753－43－9	1 109.29	人参	
白术内酯Ⅰ（atractylenolide Ⅰ）	$C_{15}H_{18}O_2$	73069－13－3	230.30	白术	臣药
白术内酯Ⅱ（atractylenolide Ⅱ）	$C_{15}H_{20}O_2$	73069－14－4	232.32	白术	
白术内酯Ⅲ（atractylenolide Ⅲ）	$C_{15}H_{20}O_3$	73030－71－4	248.32	白术	
茯苓酸（pachymic acid）	$C_{33}H_{52}O_5$	29070－92－6	528.76	茯苓	佐药
去氢土莫酸（dehydrotumulosic acid）	$C_{31}H_{48}O_4$	6754－16－1	484.71	茯苓	
猪苓酸C（polyporenic acid C）	$C_{31}H_{46}O_4$	465－18－9	482.69	茯苓	
橙皮苷（hesperidin）	$C_{28}H_{34}O_{15}$	520－26－3	610.60	陈皮	
甘草酸（glycyrrhizic acid）	$C_{42}H_{62}O_{16}$	1405－86－3	822.94	甘草	使药
甘草次酸（glycyrrhetinic acid）	$C_{30}H_{46}O_4$	471－53－4	470.69	甘草	
甘草苷（liquiritin）	$C_{21}H_{22}O_9$	551－15－5	418.40	甘草	
6－姜酚（6－Gingerol）	$C_{17}H_{26}O_4$	23513－14－6	294.39	生姜	
白桦脂酸（betulinic acid）	$C_{30}H_{48}O_3$	472－15－1	456.70	大枣	

5 结论与讨论

异功散为经典儿科名方，首载于北宋时期钱乙编著《小儿药证直诀》，具有健脾益气、行气和胃的功效，临床常用于小儿厌食症、胃炎等胃肠道疾病外，对哮喘、贫血、肿瘤等多种疾病均有治疗作用。中药复方具有多成分、多靶点的药理特点，这种特性决定了其质量评价需综合考虑多种因素。异功散作为中药复方的典型代表，为有效控制其整体质量，满足临床用药要求，建立完整可靠的质量评价体系至关重要。然而，当前针对异功散的研究成果多集中于临床疗效观察方面，在成分含量精准测定、入血成分及其代谢产物鉴定、药效物质基础及作用机制深入解析等方面仍存在明显不足，这在一定程度上制约了异功散质量控制体系的完善。本文通过文献调研、成分分析、药效关联等多学科交叉研究方法，并基于质量标志物的“五原则”，对异功散的Q－Marker进行了预测分析，结果表明人参皂

苷 Rg_1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb_1、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、茯苓酸、猪苓酸 C、去氢土莫酸、橙皮苷、甘草酸、甘草次酸、甘草苷、6 - 姜酚以及白桦脂酸均可被视作为质量标志物，本研究成果为基于质量标志物的异功散质量评价体系构建提供了坚实的理论依据，有助于推动异功散质量控制标准的完善。

参考文献

[1] 陈娜，郭景仙，褚燕琦，等. 经典名方异功散的历史沿革及临床应用考证[J]. 中国药房，2024，35(1)：119 - 123.
[2] 苏江敏，章军，郭丛，等. 儿科经典名方异功散的历史沿革与关键信息考证[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(7)：205 - 214.
[3] 叶晓滨，陈玉梅. 基于“肺脾同治”探讨异功散应用研究进展[J]. 按摩与康复医学，2021，12(22)：70 - 73.
[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] 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.
[6] 姚梦杰，吕金朋，张乔，等. 人参化学成分及药理作用研究[J]. 吉林中医药，2017，37(12)：1261 - 1263.
[7] 窦德强，靳玲，陈英杰. 人参的化学成分及药理活性的研究进展与展望[J]. 沈阳药科大学学报，1999，16(2)：151 - 156.
[8] 张维玲，杨悦武，孙艳，等. 人参挥发油化学成分比较研究[J]. 中药材，2019，42(4)：813 - 817.
[9] SONG Y R，SUNG S K，JANG M，et al. Enzyme - assisted extraction，chemical characteristics，and immunostimulatory activity of polysaccharides from Korean ginseng (Panax ginseng Meyer)[J]. Int J Biol Macromol，2018，116：1089 - 1097.
[10] 袁元，金河延，于洋，等. 白参、红参和黑参有效成分与抗氧化活性比较研究[J]. 延边大学农学学报，2019，41(4)：14 - 20.
[11] 高满军，赵宝清，莫启贵，等. 茯苓的化学成分及其调节糖脂代谢的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版)，2023，37(3)：272 - 276.
[12] 李慧. 茯苓皮中三萜酸类化学成分的制备[D]. 成都：西南交通大学，2015.
[13] 刘文文，杜方平，张越，等. 基于 UHPLC - Q - Orbitrap - MS 技术分析 3 种树种栽培茯苓的化学成分[J]. 安徽中医药大学学报，2025，44(5)：84 - 94.
[14] 冯冰薇，陈淑娜，成秋香，等. 化学模式识别结合指纹特征图谱与三萜酸含量测定探讨茯苓质量与产地的关系[J]. 中药新药与临床药理，2021，32(10)：1506 - 1512.
[15] 陈泓宇. 茯苓挥发性成分分析及萜类合酶鉴定研究[D]. 北京：北京协和医学院，2023.
[16] 董施秋，闫晨苗，高潇，等. 白术化学成分及药理作用研究进展[J]. 哈尔滨医药，2024，44(1)：130 - 134.
[17] 李伟，文红梅，崔小兵，等. 白术的化学成分研究[J]. 中草药，2007，38(10)：1460 - 1462.
[18] 梁田儿，陈晓庆，梁文能. 白术挥发油成分的 GC - MS 分析研究[J]. 辽宁中医杂志，2023，50(4)：151 - 154.
[19] 林爽，王杰，高珊珊，等. 基于化学计量学结合 UPLC 评价白术药材质量[J]. 现代中药研究与实践，2022，36(5)：54 - 59.
[20] 陈有根，范崔生. 4 种陈皮药材挥发油成分的研究[J]. 江西中医学院学报，1998，10(2)：79 - 80.
[21] 黄芳，周熙，罗辉泰，等. 基于 HPLC - Q - TOF - MS 及化学模式识别方法对陈皮的化学成分快速鉴别及产地判别研究[J]. 中草药，2022，53(20)：6361 - 6368.
[22] 张婷婷，梁燕，彭灿. 不同方法提取陈皮中黄酮类有效成分含量比较[J]. 中国药业，2021，30(13)：40 - 43.
[23] 唐婷范，李雪松，卢梦影，等. 陈皮多糖提取工艺及其抗氧化活性研究[J]. 中国调味品，2024，49(5)：183 - 187，204.
[24] 王兵，王亚新，赵红燕，等. 甘草的主要成分及其药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报，2013，34(3)：215 - 218.
[25] 孙琛. 甘草的化学成分研究进展[J]. 科技资讯，2020(2)：64 - 65.
[26] 苑可武，白芳，杨波，等. 甘草酸的提取和精制法概述[J]. 中国医药工业杂志，2002，33(7)：362 - 364.
[27] 朱大元，宋国强，蒋福祥，等. 甘草化学成分的研究——异甘草黄酮醇及甘草香豆素的结构[J]. 化学学报，1984，42(10)：1080 - 1084.
[28] VLAISAVLJEVIĆ S，FILIP Š，SINKA I，et al. Chemical composition，antioxidant and anticancer activity of licorice from Fruska Gora locality[J]. Ind Crops Prod，2018，112：217 - 224.
[29] 孙良明，杨永安. 胀果甘草化学成分的分离与鉴定[J]. 安徽医药，2013，17(7)：1121 - 1123.
[30] 吴嘉斓，王笑园，王坤立，等. 生姜营养价值及药理作用研究进展[J]. 食品工业，2019，40(2)：237 - 240.
[31] 郭春晓，文子萱，刘子涵，等. 生姜黄酮类物质的酶法辅助提取及抑菌活性分析[J]. 宜宾学院学报，2020，20(6)：99 - 103.
[32] 丁原全，李瑞海. 甘草、生姜和大枣配伍前后 18 种氨基酸含量变化及其机制初探[J]. 中国药师，2020(2)：370 - 372.
[33] 黄卫红，李春宇. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱法(ICP - MS)测定生姜中 7 种元素含量[J]. 中国调味品，2014，39(7)：113 - 115.
[34] 杜新永. 生姜蛋白酶分离纯化及品种间差异性比较[D]. 泰安：山东农业大学，2010.
[35] 余珍，巫华美，丁靖垲. 生姜的挥发性化学成分[J]. 云南植物研究，1998(1)：113 - 118.
[36] 张杰，常义生，曾铖，等. 生姜提取物中化学成分研究[J]. 安徽农业科学，2015(25)：287 - 288.
[37] 汪晓辉，卫莹芳，李隆云，等. 犍为干姜与生姜挥发油成分的比较研究[J]. 成都中医药大学学报，2006，29(3)：54 - 55.
[38] 刘世军，唐志书，崔春利，等. 大枣化学成分的研究进展[J]. 西部中医药，2015(3)：96 - 100.
[39] 吴国泰，何小飞，牛亭惠，等. 大枣的化学成分、药理及应用[J]. 中国果菜，2016，36(10)：25 - 28.
[40] HANABUSA K，CYONG J，TAKAHASHI M. High - level of cyclic AMP in the jujube plum[J]. Planta Med，1981，42(8)：380 - 384.
[41] 刘世军，帕合热叶·卡哈尔，张娱. 大枣不同炮制品的薄层色谱研究[J]. 西部中医药，2022，35(1)：36 - 39.
[42] 关俊玲，李明润，高向耘，等. 不同产地大枣化学成分的含量分析[J]. 天津药学，2002，14(3)：82 - 83.
[43] 林勤保，高大维，于淑娟，等. 大枣多糖的单糖组成的高效液相色谱法研究[J]. 郑州粮食学院学报，1998(3)：57 - 60.
[44] 马倩倩，吴翠云，蒲小秋，等. 高效液相色谱法同时测定枣果实中的有机酸和 VC 含量[J]. 食品科学，2016，37(14)：149 - 153.
[45] 路静静，曹家庆，李巍，等. 甘草废渣中 1 个新的香豆素类化合物[J]. 中草药，2015，46(2)：174 - 177.
[46] 方诗琦，冷康，段金廒，等. 甘草药渣中黄酮类成分及其抗氧化活性的研究[J]. 中成药，2015，37(11)：2443 - 2448.
[47] LIN N，SATO T，TAKAYAMA Y，et al. Novel anti - inflammatory actions of nobiletin，a *Citrus* polymethoxy flavonoid，on human syno-

vial fibroblasts and mouse macrophages[J]. Biochem Pharmacol, 2003,65(12): 2065 - 2071.
[48] 李俊健,林锦铭,高杰贤,等. 陈皮挥发油提取、成分分析及应用的研究进展[J]. 中国调味品,2021,46(8): 169 - 173.
[49] 王啸. 生姜活性部位与成分研究进展[J]. 中医研究,2009,22(12): 53 - 55.
[50] 郭耀,尚琼,汪淼,等. 甘草挥发油的提取及鉴定分析[J]. 甘肃高师学报,2013,18(2): 37 - 41.
[51] 裴亚萍. 陈皮提取物挥发性香气成分的 GC - MS 分析[J]. 食品研究与开发,2017,38(17): 163 - 166.
[52] 高婷婷,杨绍祥,刘玉平,等. 陈皮挥发性成分的提取与分析[J]. 食品科学,2014,35(16): 114 - 119.
[53] 高健,吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2021,27(1): 127 - 130,137.
[54] 吕黎明,张来宾,吕洁丽. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用[J]. 滨州医学院学报,2024,47(1): 61 - 67.
[55] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药,2020,51(10): 2703 - 2717.
[56] 邓桃妹,彭灿,彭代银,等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志,2021,46(11): 2660 - 2676.
[57] 尹然,于新颖,魏姗姗,等. 基于 UHPLC - Q - Exactive Orbitrap MS 技术分析桂枝甘草汤的化学成分及入血成分[J]. 中华中医药学刊,2025,43(2): 198 - 207.
[58] 张亚杰. 人参亚临界水提取物的化学成分及抗氧化活性研究[D]. 北京: 北京林业大学,2018.
[59] 杨光勇,葛婧. 柱后衍生阳离子交换色谱法测定甘草中 18 种氨基酸的含量[J]. 食品安全导刊,2015(18): 154 - 156.
[60] 帕丽达·阿不力孜,米仁沙·牙库甫,陈橙,等. 胀果甘草多糖 GiP - 3 的结构分析及免疫活性测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(4): 66 - 71.
[61] 李翰星,弓鹏,庞越,等. 异功散对功能性消化不良大鼠胃肠动力和肠黏膜屏障功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(17): 2365 - 2370.
[62] 苏旋. 异功散加味治疗脾虚气滞证餐后不适综合征的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学,2022.
[63] 向正可,陈沛伟,谭从容,等. 加味异功散联合常规治疗对脾胃虚弱型小儿厌食症患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(12): 3559 - 3562.
[64] 詹李彬. 异功散加减配合西药治疗小儿厌食症 50 例[J]. 福建中医药,2019,50(2): 79 - 80.
[65] 任时茜,陈丁丁,朱霞. 健脾益气膏治疗小儿厌食症脾胃气虚证的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(12): 974 - 978.
[66] 李珺铭,刘富饶,李波,等. 基于分子量探究人参多糖免疫活性构效关系[J]. 中成药,2021,43(11): 3088 - 3092.
[67] 郑厚胜,郑斯文,王英平,等. 人参皂苷 Rg3 对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J]. 中成药,2021,43(11): 3202 - 3206.
[68] 王宝儿. 运用脏腑五行生克原理干预肺脾两虚证的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学,2017.
[69] 范亚丽,陈涓涓. 冯氏捏脊联合五味异功散加减治疗小儿厌食脾胃气虚证临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(1): 131 - 133.
[70] KIM S J,SHIN H J,LEE B J,et al. The antiinflammatory mechanism of Igongsan in mouse peritoneal macrophages *via* suppression of NF - κB/Caspase - 1 activation[J]. Phytother Res,2014,28(5): 736 - 744.
[71] JOH E H,LEE I A,JUNG I H,et al. Ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K inhibit IRAK - 1 activation—the key step of inflammation[J]. Biochem Pharmacol,2011,82(3): 278 - 286.
[72] ZHANG J L,HUANG W M,ZENG Q Y. Atractylenolide I protects mice from lipopolysaccharide - induced acute lung injury[J]. Eur J Pharmacol,2015,765: 94 - 99.
[73] WANG C H,DUAN H J,HE L C. Inhibitory effect of atractylenolide I on angiogenesis in chronic inflammation *in vivo* and *in vitro*[J]. Eur J Pharmacol,2009,612(1 - 3): 143 - 152.
[74] KIM J Y,PARK S J,YUN K J,et al. Isoliquiritigenin isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* inhibits LPS - induced iNOS and COX - 2 expression *via* the attenuation of NF - kappaB in RAW 264.7 macrophages[J]. Eur J Pharmacol,2008,584(1): 175 - 184.
[75] REUTER S,GUPTA S C,CHATURVEDI M M,et al. Oxidative stress,inflammation,and cancer: how are they linked[J]. Free Radic Biol Med,2010,49(11): 1603 - 1616.
[76] LÜ J M,WEAKLEY S M,YANG Z,et al. Ginsenoside Rb1 directly scavenges hydroxyl radical and hypochlorous acid[J]. Curr Pharm Des,2012,18(38): 6339 - 6347.
[77] 孙国庆,罗正里. 甘草苷对衰老模型大鼠的抗衰老作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(7): 1895 - 1896.
[78] KIM T G,LEE Y H,LEE N H,et al. The antioxidant property of pachymic acid improves bone disturbance against AH plus - induced inflammation in MC - 3T3 E1 cells[J]. J Endod,2013,39(4): 461 - 466.
[79] 万仁英. 加味异功散抗肿瘤及与化疗联用减毒增效的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学,2002.
[80] 汤凯莉. 加味异功散联合负压引流防治乳腺癌术后皮下积液的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学,2020.
[81] 梁燕妮,欧阳学认,廖永州. 异功散对哮喘小鼠气道炎症反应和肠道菌群的影响[J]. 世界中医药,2021,16(10): 1534 - 1538.
[82] 范明明,白妍,薛英华,等. 基于辨证理论梳理功能性消化不良病因病机及分型施治思路[J]. 中国医药导报,2019,16(28): 133 - 137.
[83] 吴洁如,徐瑶琪,谢尚任. 异功散加味辅助治疗小儿功能性消化不良脾虚夹积证的临床价值[J]. 儿科药学杂志,2025,31(3): 10 - 13.
[84] 易颖,梁沛君,陈春花. 异功散加减治疗小儿功能性消化不良的临床观察[J]. 中国中医药科技,2025,32(2): 295 - 297.
[85] 古铭泽. 四君子汤加减治疗小儿腹泻的临床疗效研究[J]. 中国城乡企业卫生,2024,39(7): 122 - 124.
[86] 李云虎,姚卫海. 辨证分型治疗抗生素相关性腹泻[J]. 中医杂志,2014,55(17): 1509 - 1510,1530.
[87] 屠徐飞,吴志强,陈霞萍,等. 加味异功散联合常规疗法治疗小儿抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 新中医,2020,52(15): 32 - 35.
[88] 林晓杰,刘文导,曾丽盈,等. 基于网络药理学探讨异功散治疗支气管哮喘作用机制[J]. 新中医,2024,56(7): 56 - 65.
[89] RITCHIE M E,PHIPSON B,WU D,et al. Limma powers differential expression analyses for RNA - sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res,2015,43(7): e47.
[90] 刘华,欧阳学认,张雪丽,等. 异功散早期干预对支气管哮喘幼年小鼠气道炎症的影响[J]. 环球中医药,2017,10(10): 1167 - 1169.

[91] 薛城,郑秦,季玉婷,等. 异功散联合常规西药治疗慢性病贫血(脾气虚证)的随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 上海中医药杂志,2020,54(S1):81-85.
[92] 郑秦,管宇,王志成,等. 异功散对脂多糖介导的小鼠铁代谢紊乱的影响[J]. 中医杂志,2015,56(20):1767-1770.
[93] 姜一陵,郑秦,季玉婷,等. 异功散调节巨噬细胞铁代谢的机制研究[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(3):53-60,67.
[94] 王玎. 陈明岭教授运用异功散联合玉屏风散治疗慢性荨麻疹经验总结[J]. 亚太传统医药,2017,13(11):65.
[95] 李丹,刘斯琪,陶嘉悦,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨异功散治疗小儿厌食症的作用机制[J]. 现代药物与临床,2022,37(12):2714-2723.
[96] 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):186-196.
[97] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾[J]. 中草药,2021(9):2511-2518.
[98] WANG J,ZHU Z H,YANG L,et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of yigong San in rats[J]. J Ethnopharmacol,2024,331:118299.
[99] 钱琪. 茯苓类药材中茯苓三萜类化合物的药物代谢动力学研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
[100] LI L L,CUI Y,GUO X H,et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of gingerols and shogaols from ginger (*Zingiber officinale* rosc.) in rats by UPLC-Q-Exactive-HRMS[J]. Molecules,2019,24(3):512.
[101] 杨珊,赵暖暖,杨鑫,等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2023,29(1):105-107,116.
[102] 徐慧,冉靖,王丹,等. 人参调节免疫系统疾病研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊,2025,43(5):129-138.
[103] 顾思浩,孔维崧,张彤,等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1):69-73.
[104] 李娜,张晨,钟赣生,等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药,2021(24):7680-7692.
[105] 许姗姗,许浚,张笑敏,等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药,2018,49(1):35-44.
[106] 杜晓妍,吴娇. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2021,38(5):496-500.
[107] 张超伟,张钰,苏珊,等. 茯苓类药材本草学、化学成分和药理作用研究进展[J]. 湖北农业科学,2021,60(2):9-14,19.
[108] 王小飞,吴国泰,牛亭惠,等. 生姜的化学、药理及应用[J]. 中国果菜,2016,36(6):23-26.
[109] 冯玉,胡婧楠,郗仲玟,等. 不同产地大枣的UPLC-MS/MS多指标含量测定及化学模式识别研究[J]. 中国现代应用药学,2022,39(13):1709-1715.
[110] 王蔚,王旭,余苏云,等. 人参皂苷Rg3调节免疫检查点PD-L1抑制肺癌Lewis细胞增殖的作用及机制研究[J]. 中草药,2019,50(1):166-171.
[111] 任雨贺,田静,刘淑莹,等. 人参蛋白质对乳腺癌MCF-7细胞的影响[J]. 中成药,2020,42(2):488-491.
[112] 孟雪,邱智东,王蕾,等. 人参皂苷CK抑制人结肠癌SW480细胞增殖的机制研究[J]. 中草药,2020,51(6):1567-1574.
[113] 袁梦云,张星星,谢晓东,等. 基于巨噬细胞极化观察白术内酯Ⅱ对胃癌细胞的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(21):100-108.
[114] 石明亮,王晓磊,申洋,等. 茯苓酸调节Hippo信号通路对二乙基亚硝胺诱导的肝癌大鼠的治疗作用研究[J]. 天津中医药,2024,41(1):99-105.
[115] MIZUSHINA Y,AKIHISA T,UKIYA M,et al. A novel DNA topoisomerase inhibitor:dehydroebriconic acid,one of the lanostane-type triterpene acids from *Poria cocos*[J]. Cancer Sci,2004,95(4):354-360.
[116] 徐上云. 甘草酸对人结肠癌lovo细胞的影响及其机制的研究[D]. 衡阳:南华大学,2019.
[117] KAPOOR V,AGGARWAL S,DAS S N. 6-gingerol mediates its anti tumor activities in human oral and cervical cancer cell lines through apoptosis and cell cycle arrest[J]. Phytother Res,2016,30(4):588-595.
[118] 杨松,王隶书,刘美辰,等. 人参多糖对氧化应激损伤肝细胞的保护作用机制研究[J]. 食品工业科技,2020(5):280-285.
[119] 马志梅,赖尚磊,朱锦彦,等. 白术内酯Ⅰ抑制MAPK/NF-κB信号通路改善对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤[J]. 中国中药杂志,2022,47(4):1017-1023.
[120] 刘靖丽,闫浩,王钰莹,等. 甘草皂苷类化合物结构与保肝活性关系的DFT研究[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(9):1515-1521.
[121] 程玥,丁泽贤,张越,等. 不同茯苓提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 安徽中医药大学学报,2020,39(4):73-77.
[122] 俞萍,张庆贺,姜虹延,等. 不同分子质量的人参糖肽复合物增强小鼠免疫功能的研究[J]. 食品与发酵工业,2021,47(22):109-114.
[123] ZHOU X Y,CAO N,XU D N,et al. Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* koidz alleviates cyclophosphamide-induced *Thymus* ferroptosis in gosling[J]. Animals (Basel),2022,12(23):3394.
[124] XIANG X L,CAO N,CHEN F Y,et al. Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* koidz (PAMK) alleviates cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice by upregulating CD28/IP3R/PLCγ-1/AP-1/NFAT signal pathway[J]. Front Pharmacol,2020,11:529657.
[125] 倪付勇,谢雪,温建辉,等. 茯苓非多糖类化学成分的抗补体活性[J]. 中草药,2019,50(11):2529-2533.
[126] 宋晶晶,赵昊,王伟雄,等. 枸杞甘草配制酒对小鼠的免疫调节和体内抗氧化作用[J]. 中国食品学报,2022,22(7):97-104.
[127] RICHARD S A. Exploring the pivotal immunomodulatory and anti-inflammatory potentials of glycyrrhizic and glycyrrhetinic acids[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:6699560.
[128] 李荣,李俊,胡成穆,等. 橙皮苷对免疫功能低下小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2007,23(2):169-172.
[129] 胡宇. 从陈皮对异功散人参皂苷类成分肠吸收动力学的影响探讨"补而不滞"的机制[D]. 成都:成都中医药大学,2023.
[130] 杨晓阳,闫会晓,王欢,等. 中药异功散含量测定方法研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2024,22(17):161-164.
[131] 杨晓阳,刘博男,郭勇,等. 异功散HPLC特征图谱的构建方法及其HPLC标准指纹图谱和应用:CN114216986B[P]. 2023-04-07.
[132] 李丹,王如峰,侯金才,等. 异功散中多种有效成分含量测定方法及其应用:CN115420815A[P]. 2022-12-02.
[133] 李晴,朱香梅,石雨荷,等. 基于指纹图谱和网络药理学的白术质量标志物预测分析[J]. 中国药事,2022,36(4):404-416.
[134] 易中宏. 茯苓药材质量标准研究[D]. 重庆:重庆大学,2005.
[135] 朱德全,彭劲源,罗宇琴,等. 生姜药材的UPLC特征图谱构建方法和检测方法:CN109406682B[P]. 2021-10-29.

经典名方异功散化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析

（正文见 13－21 页）

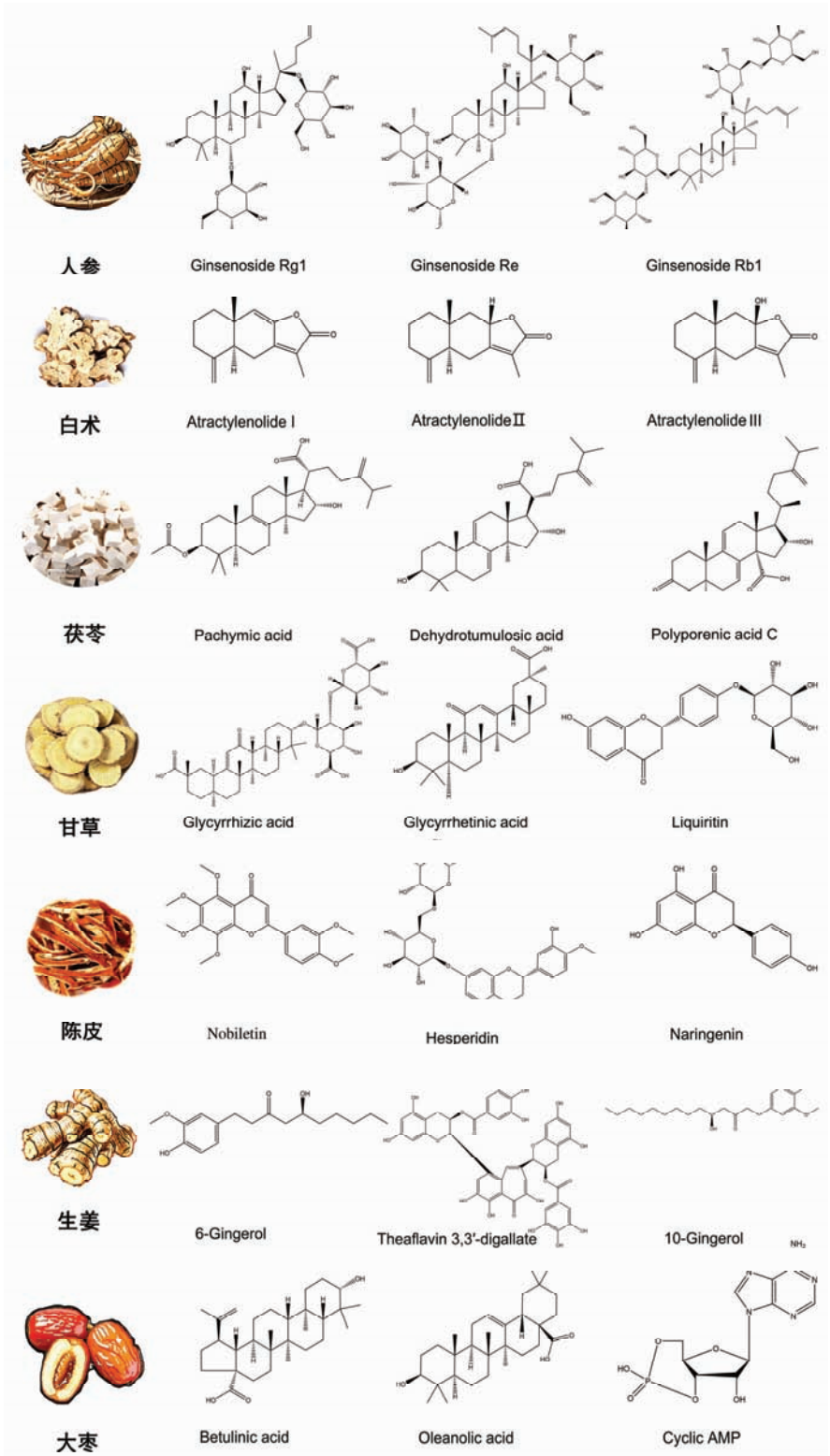


图 1　异功散单味药代表性化学成分

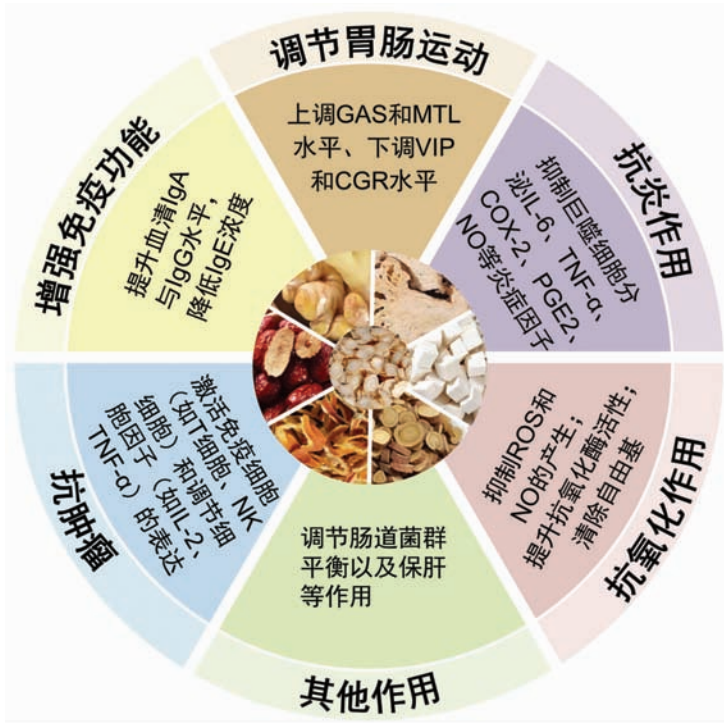


图2 异功散药理作用及机制

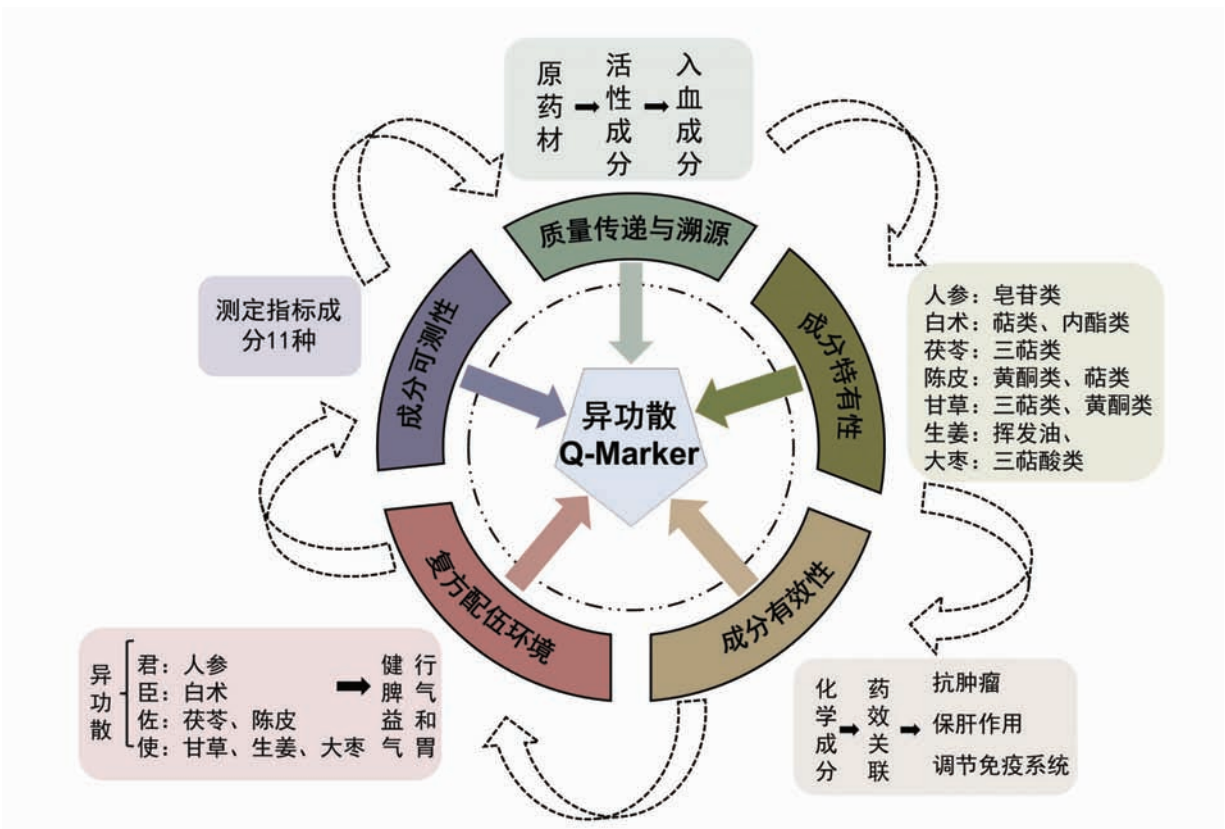


图3 基于“五原则”的异功散 Q－Marker 的研究途径