

泻白散质量标志物的发现及其作用机制预测分析

马天宇, 肖智杰, 段卓然, 常梓睿, 牟景龙, 孟永海*, 翟春梅* (黑龙江中医药大学教育部北药基础与应用研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

摘要 目的: 旨在明确泻白散质量标志物并预测其作用机制, 确保临床疗效。方法: 通过 Q-markers “五原则” 筛选泻白散质量标志物; 采用 TCMSP、Swiss Target Prediction 等数据库获取 Q-markers 潜在作用靶点, 构建质量标志物的蛋白互作网络。通过 KEGG、GO、拓扑富集分析构建 “关键靶点-关键通路-关键生物过程” 网络, 进而预测泻白散质量标志物的潜在作用机制。结果: 研究显示, 氧化白藜芦醇、绿原酸、阿魏酸、甘草素、甘草酸和芒柄花素 6 个化合物可作为泻白散的潜在质量标志物, 这些物质可能通过调节炎症反应中的一氧化氮生物合成过程、AGEs-RAGE 信号通路等途径发挥作用。结论: 通过初步探讨泻白散的质量标志物及其作用机制, 为泻白散质量控制与临床应用提供科学依据。

关键词: 泻白散; 五原则; 质量标志物; 作用机制; 网络药理学

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0189-012

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.010

Discovery of Q-markers of Xiebai Powder and Predictive Analysis of Its Mechanism of Action

Ma Tianyu, Xiao Zhijie, Duan Zhuoran, Chang Zirui, Mou Jinglong, Meng Yonghai*, Zhai Chunmei* [Key Laboratory of Basic and Applied Research of Northern Medicine (Ministry of Education), Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China]

Abstract Objective: To identify Q-markers and predict their mechanisms of action to ensure clinical efficacy. **Methods:** The quality markers for Xiebai Powder were screened by Q-markers "Five Principles". Databases such as TCMSP and Swiss Target Prediction were used to obtain potential targets of Q-markers, in order to construct a protein interaction network for Q-markers. Through KEGG, GO, and topological enrichment analysis, the "key target-key signal pathway-key biological process" network was constructed to predict the potential mechanism of the Q-markers of Xiebai Powder. **Results:** This study showed that oxysresveratrol, chlorogenic acid, ferulic acid, liquiritigenin, glycyrrhizic acid and formononetin could be used as potential quality markers of Xiebai Powder. These substances might play a role in regulating the nitric oxide biosynthesis process and AGEs-RAGE signaling pathway in inflammatory response. **Conclusion:** This article preliminarily explores the quality markers and mechanism of Xiebai Powder, aiming to provide scientific basis for the quality control and clinical application of Xiebai Powder.

Keywords: Xiebai Powder; five principles; Q-markers; action mechanism; network pharmacology

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目 (编号 2017RAQXJ125); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目 (编号 2022yjsx055); 黑龙江省博士后科研启动金资助项目 (编号 LBH-Q15137)

作者简介: 马天宇 Tel: 13369261250; E-mail: 897148119@qq.com

通信作者: 孟永海 Tel: 18846183892; E-mail: 124391407@qq.com

翟春梅 Tel: 13945086892; E-mail: zhaicm163@163.com

1 引言

泻白散源自《小儿药证直诀》^[1]，原著下篇载“泻白散（又称泻肺散）治小儿肺盛，气急喘嗽。”对原方进行考证，此方清泻肺中伏火以消郁热。明代医家李时珍称此方为“泻肺诸方之准绳”^[2]。目前《古代经典名方目录》（第一批）将其纳入。该方由桑白皮、地骨皮、甘草、粳米组成，具有清泻肺热、平喘止咳的功效，用于肺热咳嗽疗效确切^[3]。泻白散在临床上主要用于治疗肺炎、支气管炎等肺部疾病^[4]。但其质量标志物尚不

明确，不利于质量的保证、疗效的提升以及临床的扩展和深化。

为控制我国中药产品质量，本课题基于质量标志（Q-marker）的概念^[5]（刘昌孝课题组提出），从“五原则”出发对泻白散的质量标志物进行预测分析。通过网络药理学构建泻白散质量标志物的“关键靶点-信号通路-生物过程”网络^[6]，预测泻白散质量标志物的作用机制，为后续的深入研究提供参考。技术路线详见图1。

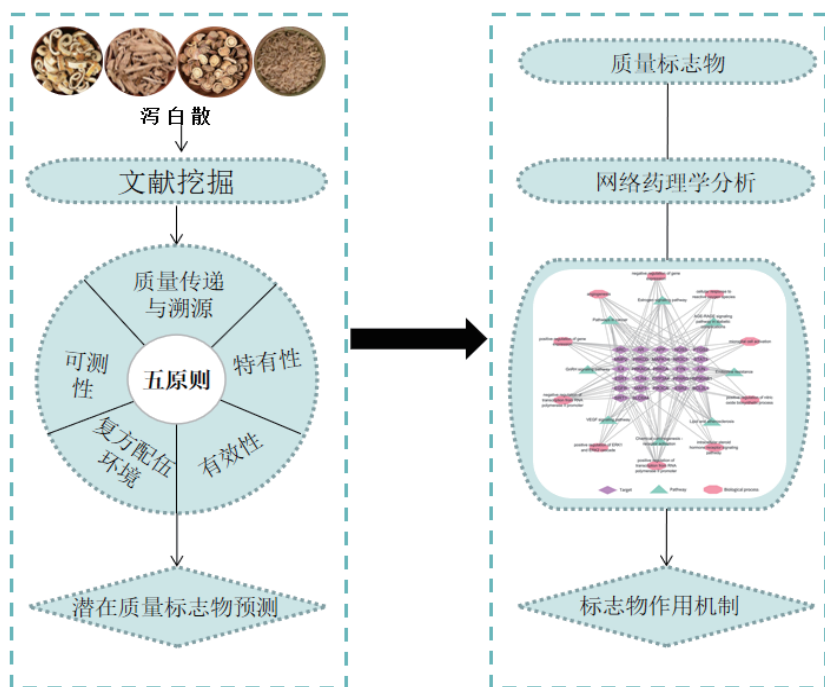


图1 泻白散质量标志物的发现及作用机制预测路线

2 方法

2.1 泻白散质量标志物的预测

基于“五原则”的泻白散质量标志物发现路径见图2。

2.1.1 基于质量传递与溯源的质量标志物的预测

前期采用中药系统药理学数据库（TCMSP），以口服生物利用度（OB） $\geq 30\%$ 且类药性（DL） ≥ 0.18 ^[7]为筛选条件查找，结合文献补充，获得146个活性成分。其中，桑白皮33个，地骨皮14个，甘草92个，粳米7个。中药不同于化学药，中药植物经过“采收-加工-炮制及提取精制-制剂工艺”和体内代谢等多个过程的变化，最终的“效应成分”与药材中的“原有成分”的构成发生了一定的改变，

药物经体内转化将产生特异性的生物效应，故入血成分及代谢物为“效应成分”^[8]。从质量传递与溯源的角度来看，血液中的效应成分是质量传递体系的最后一环，也是确定质量标志物的关键。刘瑾等^[9]对给药后的大鼠血清进行分析，发现10个桑白皮有效成分的原型成分，多为酚酸类、黄酮类、香豆素类和有机酸类成分，包括6-姜酚、7-羟基香豆素、壬二酸、桑色素、2,4-二羟基苯甲酸等。徐东川等^[10]对地骨皮的研究发现甜菜碱、地骨皮甲素、阿魏酸以及4-(4-甲氧基苯基)-2-丁酮为4个原型入血成分。杨宗统等^[11]通过研究共鉴定出13个甘草的入血原型成分，包括甘草酸、7,4'-二羟基黄酮、夏佛托苷、异甘草素、芒柄花素（芒

柄花黄素)、皂皮酸、半甘草异黄酮B等,主要为黄酮类、有机酸类、苷类和香豆素类。董世奇等^[12]进一步探讨了甘草苷在大鼠体内的代谢过程,发现其主要以甘草素的形式吸收入血。徐东川等^[13]对泻白散进行了入血成分分析,得到了以黄酮

类、生物碱类和有机酸类成分为主的17种入血成分,包括Tachigroside B、地骨皮甲素、绿原酸、Glycyroside、芒柄花素、新甘草苷、棕榈酰胺、甘草素、壬二酸、6-姜酚、异甘草苷、芒柄花苷、癸二酸等。

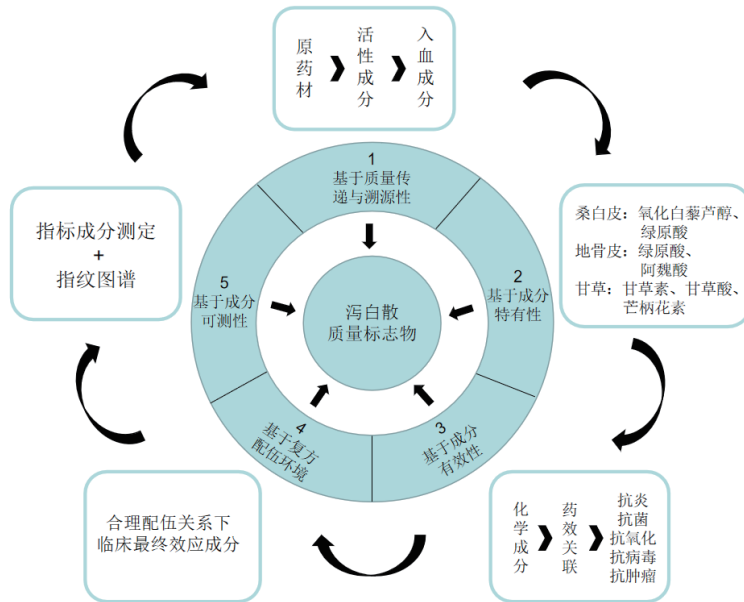


图2 基于“五原则”的泻白散质量标志物发现路径

2.1.2 基于成分特有性的质量标志物预测

桑白皮,辛甘而寒,入肺经,对呼吸系统疾病发挥着重要作用,在组方配伍中桑白皮多发挥清热泻肺、化痰止咳的作用^[14]。黄酮类成分及其衍生物是桑白皮抗炎的主要活性成分。桑皮苷A、桑辛素、氧化白藜芦醇、绿原酸等均在桑白皮中含量较高且为主要的药效成分,与其品质密切相关^[15]。研究发现,桑皮苷A经肠道菌群作用可迅速转化为氧化白藜芦醇,且其吸收远不及氧化白藜芦醇^[16]。

地骨皮,甘淡而寒,能入肝肾,又能泻肺中之伏火,凉血除蒸。其主要有效成分包括生物碱类、香豆素类和有机酸类,地骨皮甲素和地骨皮乙素属于酚酰胺类化合物,在地骨皮中具有较强的生物活性;酚酸类成分具有多种生物活性,例如抗氧化、抗炎、抗癌等,其中绿原酸发挥着主要药效作用^[17]。

甘草泻火而益脾,粳米清肺而养胃,共为佐使药,使泻白散泻中兼补,清肺而固本。甘草中的活性成分主要有三萜类、黄酮类,其中甘草黄酮类成分是甘草抗炎的活性成分^[18-20]。以甘草酸和甘草

次酸含量高、生物活性强而具有特征性^[21]。

2.1.3 基于成分与功效关联的质量标志物预测

泻白散是肺热咳嗽的代表性方剂,现代药理学研究证实其具有止咳化痰平喘、解热抗炎、抗菌等功效。在临床上多用于肺炎、感染后咳嗽、支气管扩张症等常见肺系疾病。中医认为肺与大肠相表里,主宣发肃降,外合皮毛,通鼻窍,所以泻白散也可扩展用于皮肤病、肠道疾病、五官疾病汗证等,且疗效确切^[2]。因此,本研究从抗炎、抗菌、抗氧化、抗病毒等药效成分入手,预测分析泻白散的质量标志物。

2.1.4 基于复方配伍环境的质量标志物预测

复方是中药临床运用的主要形式,其特点为“系统质”的“非加和性”^[22]。同时,同一药材在不同配伍条件下,其疗效及药效物质基础也具有差异性。因此,基于处方配伍环境确定中药质量标志物,必须针对具体疾病的病因病机和治法治则,且拓展到中药临床运用的层面。桑白皮与地骨皮是临床上常用的药对,对咳嗽、血液系统疾病、发热等临床疗效好^[23]。对泻白散单味药及合煎液进行抗

氧化活性测定, 结果表明其均具有一定的体外抗氧化活性^[24]。王鹏丽^[25]对泻白散主要功效成分桑皮苷A、地骨皮乙素、甘草次酸配伍的抗氧化损伤机制进行了验证研究, 表明3种功效成分及其配伍对氧化损伤有协同作用。3种功效成分可有效减少细胞氧化损伤, 且配伍后效果优于单个成分作用效果。王彦等^[26]对泻白散煎液的物质基准量值传递分析, 对桑皮苷A、甘草苷、甘草酸等指标性成分含量进行考察, 整体转移较为稳定。向泽栋^[4]等通过对泻白散治疗肺炎的网络药理学研究, 经过筛选, 四氢巴马汀、血根碱等生物碱类, 芒柄花素、槲皮素、山奈酚等黄酮类成分为主要活性成分。

2.1.5 基于成分可测性的质量标志物预测

根据2020年版《中华人民共和国药典》的规定, 甘草含量测定的成分有甘草苷、甘草酸。桑白皮、地骨皮虽然未规定其含量测定成分, 但通过文献查阅, 桑白皮的含量测定成分有桑皮苷A等; 地骨皮的含量测定成分有地骨皮甲素、地骨皮乙素等; 粳米的主要成分为淀粉和蛋白质, 有无粳米对泻白散的特征图谱无影响^[27]。向鹏宇等^[28]对桑白皮中白藜芦醇、绿原酸、桑色素、东莨菪内酯4种成分进行含量测定, 其结果准确度、精密度高。徐东川等^[29]采用HPLC-Q-TOF/MS联用技术分离鉴定泻白散中主要化学成分, 初步确定了桑白皮的活性成分有桑皮苷A、绿原酸、桑辛素等; 地骨皮中含有地骨皮甲素、棕榈酰胺等; 甘草包括甘草素、甘草酸、甘草苷等黄酮类化合物。黄梦婷等^[30]在对桑白皮生品和炮制品的鉴别中, 运用UPLC指纹图谱和色度值的测定方法, 指认了桑皮苷A、氧化白藜芦醇、5-羟甲基糠醛、桑黄酮G 4个共有峰。张会敏等^[31]发现地骨皮乙素、绿原酸、甘草苷、芹糖甘草苷、异甘草苷、甘草酸、甘草酸铵7种成分在泻白散指纹图谱中有对应峰。赵晓玲等^[32]对不同产地地骨皮药材中阿魏酸和地骨皮甲素、乙素进行了含量测定, 地骨皮乙素和阿魏酸色谱峰分离度好。

2.2 泻白散质量标志物作用机制解析研究

2.2.1 泻白散质量标志物作用靶点收集

本研究利用TCMSP、ChEMBL^[33]与Swiss Target Prediction^[34]等数据库获取泻白散质量标志物的潜在作用靶点。

2.2.2 泻白散质量标志物蛋白互作 (Protein-protein Interaction, PPI) 网络的构建

基于STRING 11.5数据库, 设置Confidence > 0.4, 使用Cytoscape3.9.1进行可视化, 获取泻白散质量标志物潜在作用靶标的PPI网络。

2.2.3 节点拓扑参数、基因功能富集 (GO) 与KEGG通路富集分析

研究采用Cytoscape中的CentiScaPe2.2标准化处理PPI网络中各节点的节点度 (Degree Undir)、紧密度 (Closeness Undir) 及介质性 (Betweenness Undir), 获得泻白散质量标志物的潜在作用靶点。为明确其作用, 将上述关键靶点进行GO与KEGG通路富集分析, 以 $P < 0.05$ 作为筛选标准, 获得泻白散质量标志物涉及的信号通路与生物过程。在此基础上, 从关键靶点、生物过程、信号通路三方面, 系统阐释泻白散质量标志物的作用机制。

3 结果

3.1 泻白散质量标志物预测分析

3.1.1 基于质量传递与溯源的质量标志物预测分析

从质量传递与溯源角度分析, 桑白皮黄酮类、有机酸类、酚酸类和香豆素类; 地骨皮生物碱类和香豆素类; 甘草中黄酮类、有机酸类、苷类和香豆素类成分为泻白散中的关键入血成分。

3.1.2 基于成分特有性的质量标志物预测分析

从特有性角度分析, 桑白皮中含有有机酸类、黄酮类、酚酸类和香豆素类, 其中桑皮苷A、桑色素等为可入血的主要有效成分。但口服桑白皮提取物时, 由于首过效应, 桑皮苷A的生物利用度仅为1%, 大多数桑皮苷A转化为氧化白藜芦醇并运输到循环血液中^[35]。桑色素是桑白皮中的黄酮类成分, 因苯环上有多个酚羟基, 稳定性较差^[36]。因此不宜作为质量标志物。

地骨皮含有生物碱类和香豆素类成分, 其中主要有效成分有地骨皮甲素、乙素, 通过分析其化学结构, 地骨皮甲素、乙素均为水溶性精胺生物碱, 易溶于水, 在与水接触的过程中会大量流失, 且其结构中的邻二氢咖啡基团易被氧化成醌, 这表明该两种成分极其不稳定^[37-38], 因此不宜作为质量标志物。

甘草中黄酮类、三萜类在中药中含量相对较高且生理活性较强, 具特征性, 可作为质量标志物。

3.1.3 基于成分与功效关联的质量标志物预测分析

从成分与功效关联的角度分析, 泻白散中可能的主要效应物质见表1。

综合分析可得, 桑皮苷A、氧化白藜芦醇、地骨皮甲素、阿魏酸、桑色素、秦皮乙素、葛根素、桑根酮G、桑根酮C、壬二酸、绿原酸、甜菜碱、

甘草素、甘草酸、甘草查尔酮B等为泻白散主要药效物质, 为其质量标志物分析提供参考。

表1 泻白散潜在效应物质

药理作用	桑白皮	地骨皮	甘草
抗炎	桑皮苷A、氧化白藜芦醇、6-姜酚、绿原酸、桑色素、秦皮乙素、葛根素、桑根酮G、桑根酮C、壬二酸	地骨皮甲素、阿魏酸、甜菜碱、绿原酸、壬二酸	甘草素、甘草酸、壬二酸、甘草查尔酮B、芒柄花素
抗氧化	桑皮苷A、壬二酸、6-姜酚、绿原酸、桑色素、秦皮乙素、葛根素、氧化白藜芦醇	地骨皮甲素、壬二酸、绿原酸、阿魏酸、甜菜碱	甘草素、甘草酸、壬二酸、甘草查尔酮B、芒柄花素
抗菌	壬二酸、绿原酸、桑色素、秦皮乙素、桑根酮G	地骨皮甲素、壬二酸、绿原酸、阿魏酸	壬二酸、甘草素、甘草查尔酮B、芒柄花素
抗肿瘤	桑皮苷A、绿原酸、桑色素、秦皮乙素、葛根素、桑根酮C	地骨皮甲素、绿原酸、甜菜碱	甘草素、甘草酸、甘草查尔酮B、芒柄花素
抗病毒	绿原酸、桑色素、秦皮乙素	阿魏酸、绿原酸	甘草酸、芒柄花素

3.1.4 基于复方配伍环境的质量标志物预测分析

从复方配伍环境角度分析, 虽少有泻白散组方配伍各有效成分含量的具体变化, 但以现有大量文献证明泻白散组方配伍临床效果好, 且桑皮苷A、甘草苷、甘草酸等成分在“饮片-物质基准”指标性成分含量考察中, 整体含量较高且转移稳定, 表明其在配伍环境中具有较好的稳定性。综上, 芒柄花素、甘草苷、山奈酚、槲皮素、桑皮苷A以及甘草酸等可能为泻白散的主要有效成分。

3.1.5 基于成分可测性的质量标志物预测分析

从可测性角度分析, 桑皮苷A、咖啡酸、绿原酸、桑辛素、5-羟甲基糠醛、氧化白藜芦醇、桑

黄酮G、阿魏酸、地骨皮甲素、地骨皮乙素、棕榈酰胺、甘草苷、甘草酸、甘草素、异甘草苷、甘草酸铵、芹糖甘草苷可能为泻白散的主要有效成分。

结果表明, 中药复方的部分成分虽具有特有性及药效, 但可测性较低。故应选取具有特有性、有效性且便于在煎液中检测的化合物。综上, 通过对符合“五原则”的质量标志物进行预测分析, 发现氧化白藜芦醇、绿原酸、阿魏酸、甘草素、甘草酸、芒柄花素与泻白散功效关联密切, 具有较高的专属性及可测性, 可作为泻白散的质量标志物, 具体见表2。

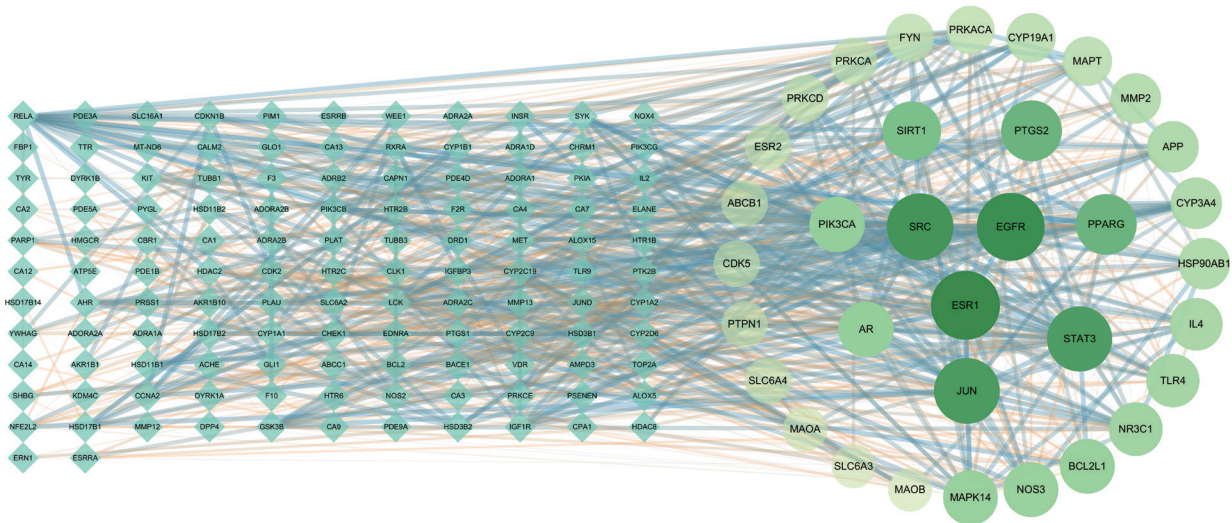
表2 泻白散质量标志物信息

中文名	分子式	CAS号	相对分子质量	来源	君臣佐使
氧化白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	4721-07-7	244.2430	桑白皮	君
绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	327-97-9	354.3090	桑白皮、地骨皮	君、臣
阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	1135-24-6	194.1840	地骨皮	臣
甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	578-86-9	256.2530	甘草	佐使
甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.9300	甘草	佐使
芒柄花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	485-72-3	268.2641	甘草	佐使

3.2 泻白散质量标志物PPI网络的构建

本文利用TCMSP、Swiss Target Prediction等数据库，对泻白散质量标志物潜在作用靶点进行筛

选，经去重，得到164个靶点。采用Cytoscape进行可视化，体现各靶点之间的互作关系，见图3。



注：右侧圆形节点为关键靶点。

图3 泻白散质量标志物的蛋白互作网络

3.3 节点拓扑参数、基因功能富集 (GO) 与 KEGG通路富集

节点度用来衡量网络局部中心性，度值越大则对网络的影响力越高，生物学功能也更为关键；介质性越大，表明通过某一节点的最短路径数越多；紧密度越高，表明信号从节点间传递速

度越快^[39]。采用CentiScaPe2.2计算泻白散质量标志物PPI网络中各节点的参数，并进行标准化处理，以Closeness UnDir>0.0027、Betweenness UnDir>216.0127以及Degree UnDir>15.8089筛选，得到34个关键靶点，部分参数信息见表3。

表3 泻白散质量标志物关键靶点拓扑参数

靶点	Degree UnDir	Closeness UnDir	Betweenness UnDir
ESR1	64	0.003906	2829.14
EGFR	62	0.003831	1674.52
SRC	60	0.003773	1181.70
JUN	58	0.003759	1542.88
STAT3	57	0.003663	964.63
PTGS2	49	0.003571	1058.38
PPARG	49	0.003533	865.07
SIRT1	45	0.003508	623.49
PIK3CA	39	0.003278	234.71
AR	39	0.003322	566.14

续表 3

靶点	Degree UnDir	Closeness UnDir	Betweenness UnDir
BCL2L1	38	0.003333	220.32
MAPK14	38	0.003378	813.65
NOS3	38	0.003412	991.86
NR3C1	36	0.003367	576.52
TLR4	35	0.003225	264.46
IL4	34	0.003333	432.88
HSP90AB1	32	0.003333	318.39
APP	32	0.003344	1082.89
CYP3A4	32	0.003164	819.50
MMP2	30	0.003174	283.67

本研究将采用GO富集分析，从生物学过程（BP）、细胞组分（CC）以及分子功能（MF）3个方面进行功能富集分析，以阐明泻白散质量标志物关键靶点参与的生物过程与信号通路。以 $P < 0.05$ 筛选，BP、CC、MF富集条目分别得到190、32、68条，选取 P 值（ P -value）较高的GO功能过程参见图4。

结果显示，泻白散质量标志物作用靶点参与了多个生物学过程，包括ERK1和ERK2级联的正调控、基因表达负调控及一氧化氮生物合成过程的积极调节等；细胞质、质膜、细胞质核周区域等是主要的细胞组分；分子功能主要包括蛋白激酶结合、类固醇结合、蛋白质结合等。

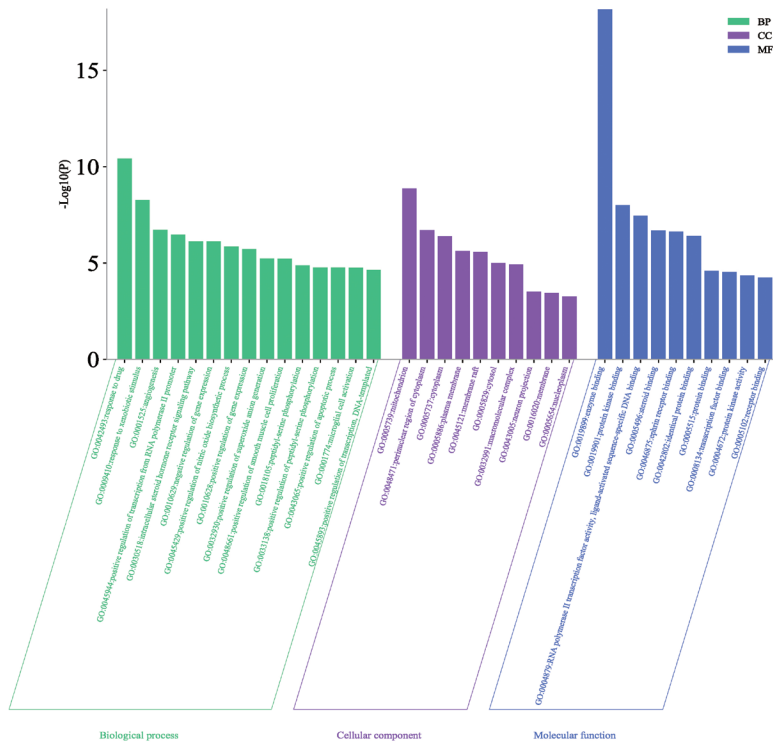


图 4 GO 功能富集分析

采用DAVID进行KEGG信号通路富集分析, 设定 $P < 0.05$, 获得102条信号通路, 对排名靠前的20条信号通路进行可视化处理, 见图5。据此,

泻白散质量标志物可能通过VEGF信号通路、癌症通路、雌激素信号通路、GnRH信号通路等来发挥作用。

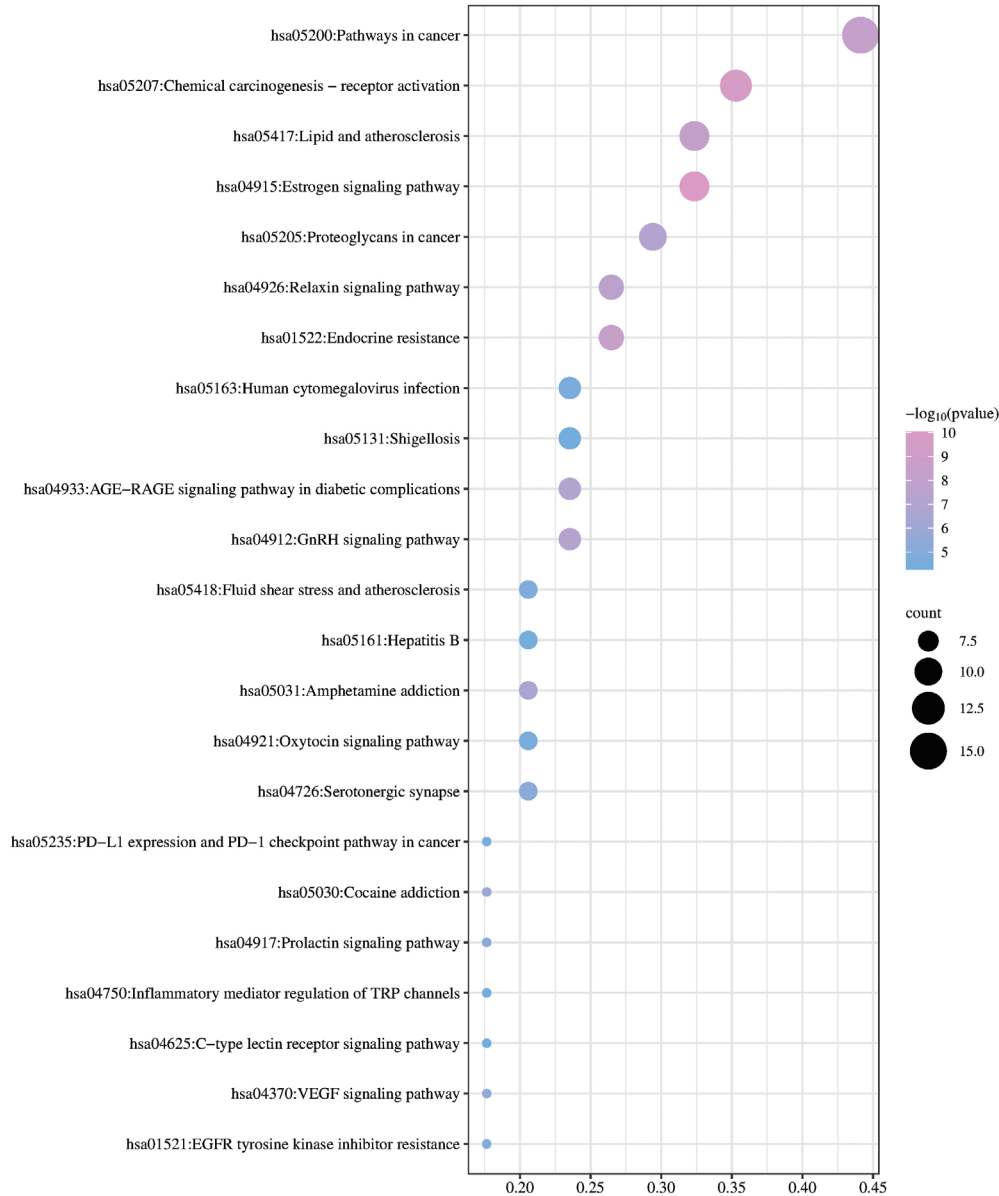


图5 KEGG 信号通路富集分析 (Top20)

3.4 “关键靶点-关键通路-关键生物过程”综合分析作用机制

经综合分析, 构建了泻白散质量标志物“关键靶点-关键通路-关键生命过程”网络, 见图6。研究发现泻白散可能通过作用于JUN、MAPK1、IL4、NOS3、PRKCA、ESR1、SRC、MMP2、

ESR2、PIK3CA、HSP90AB1、PRKCD、STAT3等靶点, 影响雌激素、化学致癌-受体活化、内分泌抵抗、癌症、VEGF、AGEs–RAGE等信号通路, 调节一氧化氮生物合成过程、RNA聚合酶II启动子转录、基因表达、细胞内类固醇激素受体、血管生成等生命过程。

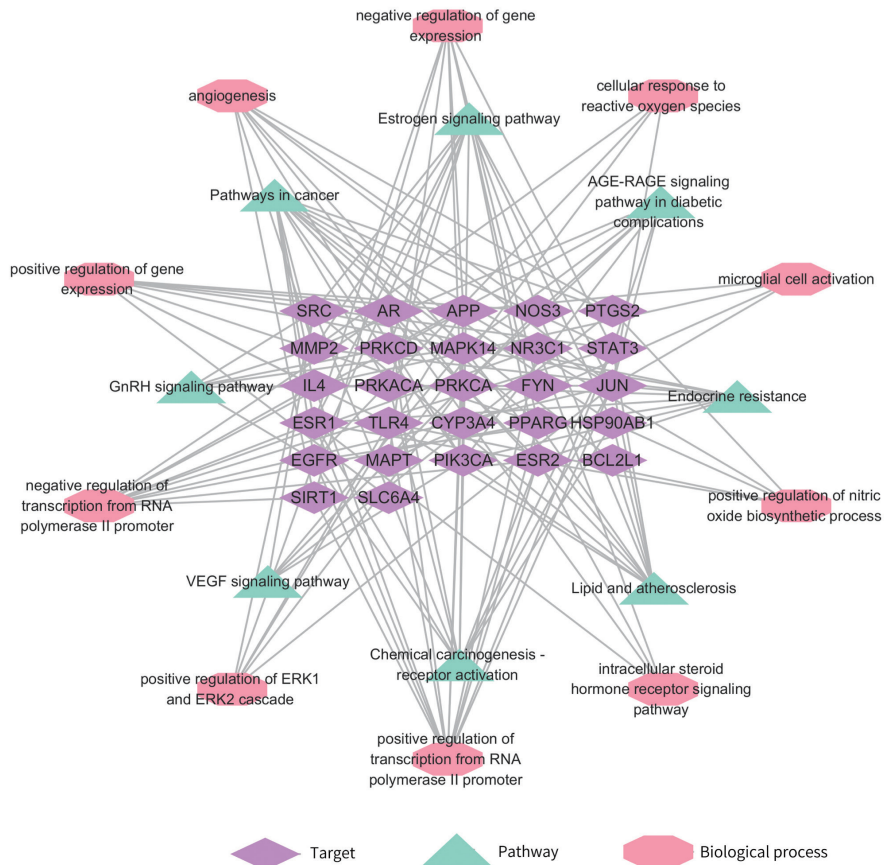


图6 “关键靶点 - 关键信号通路 - 关键生物过程”网络

AGEs-RAGE信号通路激活NF-κB、刺激产生VEGF等。据报道，RAGE信号与糖尿病、心血管疾病、癌症和神经系统疾病等几种疾病有关，内皮细胞中的AGEs-RAGE信号传导可调节氧化应激，炎症反应，细胞凋亡，自噬，内皮间质转化，内皮通透性和功能障碍^[40]。RAGE配体家族，包括晚期糖基化终产物（AGEs）、S100/钙粒蛋白、高迁移率组B1（HMGB1）和淀粉样蛋白β肽（Aβ）和β-原纤维在免疫和炎症病灶中高度富集^[41]。AGEs介导内皮细胞（EC）、平滑肌细胞（SMC）和单核吞噬细胞（MP）等细胞的促炎作用；AGEs通过与RAGE的相互作用，激活炎症信号通路中的核因子κB（NF-κB）和下游靶点（例如细胞因子）^[41-43]。异常的雌激素（ER）信号通路会导致各种疾病发生，包括心血管疾病、代谢性疾病、神经退行性变等。氧化白藜芦醇可通过抑制ERK1/2信号通路上的MAPK3来发挥抗炎作用^[44]。白细胞介素6（IL6）等促炎性细胞因

子，可以刺激糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎等多种疾病的炎症过程^[45]。

本研究结果表明，泻白散质量标志物通过作用于JUN、MAPK3、PRKCA、STAT3、NOS3等靶点，调节AGEs-RAGE、VEGF等信号通路，从而影响主要炎症因子NF-κB、IL4和IL6的表达，最终调节炎症反应。

4 讨论

泻白散是肺热咳喘的常用方剂，经历中医临床实践检验，其安全性和有效性多见于医药文献之中^[46]。中药复方是在中医药理论的指导下组成的方剂，根据药性、所治疾病等因素配伍，从而发挥不同的疗效^[47]。复方作为临床常用形式，具有组成药味多、产地多、成分复杂等特点，其质控研究较为薄弱，因此有效的中药质控指标尤为重要。本文以“五原则”为指导来评价中药质量，通过中药“成分-活性”之间的关联性，对其结果进行整合分析，预测得其质量标志物^[48-50]。通过结合网络药理

学,揭示了中药复方的多成分、多靶点、协同增效等特征。仅掌握单一成分尚不能全面客观地评价中药质量,因此,结合传统中医的“整体观”以及现代药理研究思路,为分析预测泻白散的质量标志物提供有力的证据。

本文主要从文献整理、数据收集等方面进行综合分析,有一定的局限性:①该方法所用各药材的炮制、基原等相关资料较少,要筛选出体现原方的物质基准尚有一定难度;②泻白散无论在配伍环境还是成分协同作用上,相关文献不够全面,仅存在粗略分析;③分析泻白散中主要活性成分、临床疗效之间关系的报道较少,因此目前分析结果并不能完全作为最终结论。故需结合现代药理学技术,后期应当加以试验验证,提高临床用药科学性,并为进一步拓展该方的适应症奠定基础。

参考文献:

- [1] 宋·钱乙. 小儿药证直诀[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 4.
- [2] 李玉丽, 蒋屏, 孙梦林, 等. 经典名方泻白散的古今文献综述[J]. 中医药学报, 2019, 47(6): 17-22.
- [3] 梁雨虹. 泻白散的临床应用探讨[J]. 中国医药科学, 2013, 3(10): 95-96.
- [4] 向泽栋, 李震, 张兵, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨经典名方泻白散治疗肺炎的潜在作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 1812-1820.
- [5] 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.
- [6] 刘亚楠, 吕恬仪, 任越, 等. 大柴胡汤功效标志物的发现及其作用机制解析研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2200-2210.
- [7] Li J, Zhao P, Li Y, et al. Systems Pharmacology-based Dissection of Mechanisms of Chinese Medicinal Formula Bufeiyishen as an Effective Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Sci Rep-UK, 2015, 5: 15290.
- [8] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 葛根芩连汤的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(18): 1675-1679.
- [9] 刘瑾, 徐东川, 隋在云. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS的桑白皮大鼠体内入血成分研究[J]. 中药材, 2022, 45(4): 877-881.
- [10] 徐东川, 隋在云. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS的地骨皮大鼠体内入血成分研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2135-2139.
- [11] 杨宗统, 徐东川, 刘瑾, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的甘草大鼠体内入血成分分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(18): 1897-1903.
- [12] 董世奇, 樊慧蓉, 李全胜, 等. 甘草苷在大鼠体内的代谢途径研究[J]. 中草药, 2014, 45(17): 2499-2505.
- [13] 徐东川, 刘瑾, 李晓晶, 等. 泻白散大鼠体内入血成分研究[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 38-45.
- [14] 杨昱斌, 范欣生, 周丽萍, 等. 桑白皮及其相关方剂治疗呼吸系统疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 241-249.
- [15] 张美琴, 王云, 贾哲, 等. 基于熵权-TOPSIS对不同产地桑白皮药材的品质评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 130-139.
- [16] Mei M, Ruan JQ, Wu WJ, et al. In Vitro Pharmacokinetic Characterization of Mulberroside A, the Main Polyhydroxylated Stilbene in Mulberry (*Morus alba* L.), and Its Bacterial Metabolite Oxyresveratrol in Traditional Oral Use[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(9): 2299-2308.
- [17] 王炳然, 陈晶, 马启凤, 等. 基于HPLC-IT-TOF/MS分析不同炮制方法对地骨皮化学成分的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 169-175.
- [18] 任玲. 甘草有效成分的药理活性研究[J]. 生物技术世界, 2016(5): 227.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [20] 杨晓露, 刘朵, 卞卡, 等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 99-104.
- [21] 余格, 梁慧慧, 文雯, 等. 保元汤的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(2): 567-577.
- [22] 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.
- [23] 丁敬远, 徐国玲, 包伟忠, 等. 桑白皮、地骨皮的配伍

- 与临床应用[J]. 实用中医内科杂志, 2003 (5): 375-376.
- [24] 李莉, 文旺, 周焱焱, 等. 泻白散及其主药体外抗氧化活性研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43 (10): 2009-2014.
- [25] 王鹏丽. 泻白散及其类方数据挖掘与配伍研究[D]. 南京中医药大学, 2017.
- [26] 王彦, 高艳, 罗菊元, 等. 泻白散的物质基准量值传递分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (21): 1-9.
- [27] 张琦, 高艳, 王彦, 等. 以泻白散为例探讨经典名方中锉散粒度及煎煮工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (4): 878-883.
- [28] 向鹏宇, 陈健, 吕紫璇, 等. HPLC同时测定桑白皮中绿原酸、东茛菪内酯、白藜芦醇、桑色素4种成分的含量[J]. 北方药学, 2018, 15 (7): 1-2.
- [29] 徐东川, 隋在云, 杨青, 等. 泻白散化学成分的高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱法分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40 (9): 251-258, 287.
- [30] 黄梦婷, 潘玲, 邓李红, 等. 基于UPLC指纹图谱与色度值的桑白皮生品和炮制品的鉴别及炮制终点研究[J]. 中国药房, 2021, 32 (1): 56-63.
- [31] 张会敏, 杨宗统, 苏本正, 等. 高效液相色谱指纹图谱评价泻白散及其3种单味药内在质量[J]. 化学分析计量, 2021, 30 (9): 48-53.
- [32] 赵晓玲, 张鑫瑶, 何春年, 等. 不同来源地骨皮药材中地骨皮甲素和乙素及阿魏酸的含量测定分析[J]. 中国药业, 2014, 23 (12): 58-61.
- [33] Anna G, Bellis LJ, Patricia BA, et al. ChEMBL: A Large-scale Bioactivity Database for Drug Discovery[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40 (11): D1100-7.
- [34] Daina A, Michielin O, Zoete V. Swiss Target Prediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (W1): W357.
- [35] Qiu F, Komatsu K, Saito K, et al. Pharmacological Properties of Traditional Medicines. XXII. Pharmacokinetic Study of Mulberroside A and Its Metabolites in Rat[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 1996, 19 (11): 1463-1467.
- [36] 景王慧, 吴文进, 燕茹, 等. 归肺经中药桑白皮的化学、药理与药代动力学研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9 (1): 109-112, 116.
- [37] Li YY, Di R, Hsu WL, et al. Quality Control of Lycium Chinense and Lycium Barbarum Cortex (Digupi) by HPLC Using Kukoamines as Markers[J]. Chinese Medicine, 2017, 12: 1-8.
- [38] Li YY, Wang H, Zhao C, et al. Identification and Characterization of Kukoamine Metabolites by Multiple Ion Monitoring Triggered Enhanced Product Ion Scan Method with a Triple-quadruple Linear Ion Trap Mass Spectrometer[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63 (50): 10785-10790.
- [39] 贡巴加, 任越, 马婧, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨藏族药佐木阿汤治疗高血压病的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (22): 5383.
- [40] Soman S, Raju R, Sandhya V K, et al. A Multicellular Signal Transduction Network of AGE/RAGE Signaling[J]. Journal of Cell Communication and Signaling, 2013, 7 (1): 19-23.
- [41] Schmidt AM, Clynes R, Moser B, et al. Receptor for AGE (RAGE): Weaving Tangled Webs Within the Inflammatory Response[J]. Current Molecular Medicine, 2007, 7 (8): 743-751.
- [42] Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and Characterization of Two Binding Proteins for Advanced Glycosylation End Products From Bovine Lung Which Are Present on the Endothelial Cell Surface[J]. Journal of Biological Chemistry, 1992, 267 (21): 14987-14997.
- [43] Kislinger T, Fu C, Huber B, et al. N ϵ -(carboxymethyl) Lysine Adducts of Proteins Are Ligands for Receptor for Advanced Glycation End Products that Activate Cell Signaling Pathways and Modulate Gene Expression[J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274 (44): 31740-31749.
- [44] Hankittichai P, Lou HJ, Wikan N, et al. Oxyresveratrol Inhibits IL-1 β -induced Inflammation via Suppressing AKT and ERK1/2 Activation in Human Microglia, HMC3[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (17): 6054.
- [45] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2014, 6 (10): a016295.
- [46] 李玉丽, 易腾达, 谭志强, 等. 经典名方泻白散的源流

- 及古今应用考究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 168-174.
- [47] 贺梦媛, 丛竹凤, 王升光, 等. 真武汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 56-62.
- [48] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 当归补血汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2677-2685.
- [49] 聂欣, 成颜芬, 王琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 226-234.
- [50] 阳长明, 杨平, 刘乐环, 等. 中药质量标志物(Q-Marker)研究进展及对中药质量研究的思考[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526.

(收稿日期 2023年6月5日 编辑 李亚徽)