

黄芪的研究进展及其质量标志物的预测分析

谷海媛^{1,2}, 刘杰¹, 马双成¹, 王淼², 高慧媛^{2*}, 郑健^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 沈阳药科大学中药学院, 沈阳 110016)

摘要 目的: 对近年来黄芪的研究进行总结分析, 并结合质量标志物(Q-Marker)概念对黄芪的Q-Marker进行预测分析, 为建立黄芪的质量控制体系提供参考依据。方法: 查阅国内外相关文献, 梳理分析, 对黄芪的本草考证、化学成分、药理作用和质量控制现状进行归纳综述, 并从黄芪质量传递与溯源、成分有效性、不同生长年限和产区、网络药理学等多个方面进行其Q-Marker的预测, 对黄芪的潜在作用靶点与通路进行分析。结果与结论: 综合以上研究, 发现黄芪的化学成分复杂, 包含黄酮类、多糖类、皂苷类和氨基酸等; 药理活性多样, 具有抗肿瘤、保护心血管、抗衰老和免疫调节等药理作用。但是现行质量标准中质量控制指标单一, 存在局限性, 因此, 应建立安全、科学、有效的质量控制方法及品质评价体系。通过预测分析, 建议将黄芪多糖、毛蕊异黄酮、槲皮素、芒柄花素、山柰酚、芒柄花苷、正己醛作为黄芪Q-marker的参考。黄芪的化学成分和药理作用研究较多, 但黄芪炮制品的药理研究较少, 应扩大其炮制品的研究范围。

关键词: 黄芪; 黄酮; 多糖; 炮制; 网络药理学; 质量标志物; 质量控制方法; 评价体系

中图分类号: R93; R961.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)10-1180-13

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.10.010

Research Progress of Astragali Radix and Prediction Analysis of Its Quality Markers

Gu Haiyuan^{1,2}, Liu Jie¹, Ma Shuangcheng¹, Wang Miao², Gao Huiyuan^{2*}, Zheng Jian^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract Objective: To summarize and analyze the research progress of Astragali Radix in recent years, and predict and analyze the quality marker of Astragali Radix in combination with the concept of quality marker (Q-Marker), in order to provide a reference for the establishment of a scientific quality control system for Astragali Radix. **Methods:** Through reviewing relevant domestic and foreign literatures, combing and analyzing, summarized the textual research, chemical constituents, pharmacological effects and quality control status of Astragali Radix, predicted its quality markers from many aspects such as the quality transfer and traceability of Astragali Radix, the effectiveness of ingredients, different growth years and production areas, and network pharmacology, and analyzed the potential targets and pathways of Astragali Radix. **Results and Conclusion:** Based on the above studies, it is found that the chemical composition of Astragali Radix is complex,

基金项目: 大同市重点研发计划项目(编号 2022022)

作者简介: 谷海媛 Tel: 18742572409; E-mail: ghy19970515@163.com

通信作者: 高慧媛 Tel: (024) 43520781; E-mail: sypugaohy@163.com

郑健 Tel: (010) 53852080; E-mail: zhengjian@nifdc.org.cn

including flavonoids, polysaccharides, saponins and amino acids, with diverse pharmacological activities, and has pharmacological effects such as anti-tumor, cardiovascular protection, anti-aging and immune regulation. However, the quality control indicators in the current quality standards are single and have limitations. Therefore, a safe, scientific and effective quality control method and quality evaluation system should be established. Through the prediction and analysis, it is suggested that astragalus polysaccharides, stamen isoflavones, quercetin, stilbene, kaempferol, stilbene and n-hexanal should be taken as the reference of astragalus Q-marker. There are many studies on the chemical constituents and pharmacological effects of Astragali Radix, but the pharmacological studies on the processed products of Astragali Radix are few, so the research scope of its processed products should be expanded.

Keywords: Astragali Radix; flavonoids; polysaccharides; processing; network pharmacology; quality marker; quality control method; evaluation system

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根, 味甘, 性微温, 归肺、脾二经, 具有补气固表、利水消肿、行滞通痹、敛疮生肌等功效, 炮制后的炙黄芪有益气补中之功效, 常用于气虚乏力、食少便溏^[1]。黄芪作为常见的中药材, 不仅在临床上应用广泛, 近年也越来越多地应用于保健食品的开发, 所以对黄芪的质量控制技术应进一步完善。本文对黄芪的本草考证、临床使用、标准收载情况、炮制历史、化学成分及药理作用进行归纳综述, 结合中药质量标志物(Q-Marker)的核心概念, 对黄芪的Q-Marker进行预测分析, 为确定黄芪的Q-Marker和质量标准研究提供理论依据。

1 本草考证、临床使用及标准收载情况

中药材的道地性和多基原性会影响中药材的质量, 不同品种、不同产地的黄芪质量差异明显。为确保临床应用的安全有效, 对黄芪的基原历史、临床使用和标准收载情况进行归纳总结。

1.1 本草考证

黄芪原名“黄耆”, 始载于汉代《神农本草经》^[2]中。其最早有明确的产地记载是在南北朝《名医别录》^[3]中, 该时期的黄芪主产地主要在四川、甘肃、陕西地区。宋《图经本草》^[4]曰“今河

东陕西州郡多有之”, 指出黄芪的产地由陕西逐渐移至山西。而后直至《植物名实图考》^[5]中记载“山西、蒙古产者最佳”, 黄芪的主产地最终移至山西和蒙古。随着黄芪用量的逐渐增加, 黄芪的产地也逐渐增多, 且主要以山西和内蒙古的黄芪质量最佳^[6]。目前, 通过考证历代本草及国内外学者考察各地黄芪使用情况来看, 黄芪入药主流基原均为今蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根, 以恒山山脉等地野生或仿野生的蒙古黄芪作为地道药材, 也有多花黄芪、金翼黄芪、梭果黄芪等黄芪属他种植物作黄芪使用的情况^[7]。优质黄芪药材应该具有形直如箭杆、质地柔软如绵、断面金井玉栏、味甘、具豆腥气等综合特征^[8]。

1.2 临床使用及标准收载情况

通过查询“药智数据库”(https://db.yaozh.com/)发现, 黄芪常以单方或配伍入药, 其配方药使用情况见表1, 现行标准见表2。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版收载的含黄芪中药成方制剂总数达到224种, 其中以黄芪为君药的有10种^[9]。目前, 以黄芪为主的复合制剂广泛应用于临床治疗, 如治疗心肌疾病、认知疾病、癌症、糖尿病及其并发症和影响自身免疫性疾病等^[10]。除复方制剂外, 黄芪经典名方黄芪桂枝五物汤^[11]和黄芪建中汤^[12]在临床应用居多, 用于治疗心血管疾病和脾胃虚寒证, 疗效较好。

表1 黄芪配方药用情况

制剂	配方	功能主治	生产企业数量/个
十全大补丸	炙黄芪、党参、炒白术、茯苓、炙甘草、当归、川芎、酒白芍、熟地黄、肉桂、黄芪、肉桂(去粗皮)、白芍、甘草(蜜制)、大枣	温补气血。用于气血两虚所致的面色苍白,气短心悸,头晕自汗,体倦乏力,四肢不温,月经量多	217
黄芪建中丸	黄芪、蔗糖等辅料	补气散寒,健胃和中。用于中气不足,心跳气短,恶寒腹痛,身体衰弱	5
黄芪精	黄芪,辅料为蔗糖	补血养气,固本止汗。用于气虚血亏,表虚自汗,四肢乏力,精神不足或久病衰弱,脾胃不壮	4
黄芪颗粒	黄芪	补气固表,利尿,托毒排脓,生肌。用于气短心悸,虚脱,自汗,体虚浮肿,慢性肾炎,久泻,脱肛,子宫脱垂,痈疽难溃,疮口久不愈合	3
黄芪片	黄芪	补气固表,利尿,托毒排脓,生肌。用于气短心悸,虚脱,自汗,体虚浮肿,慢性肾炎,久泻,脱肛,子宫脱垂,痈疽难溃,疮口久不愈合	2
黄芪生脉饮	黄芪、党参、麦冬、五味子、南五味子	益气滋阴,养心补肺。用于气阴两虚,心悸气短的冠心病患者	2
黄芪注射液	黄芪	益气养元,扶正祛邪,养心通脉,健脾利湿。用于心气虚损、血脉瘀阻之病毒性心肌炎、心功能不全及脾虚湿困之肝炎	11
复方黄芪健脾口服液	黄芪、莱菔子(炒)、白术(炒)、山楂(炒)、山药(炒)、桑叶、大枣	益气固表,健脾消食。适用于小儿脾胃虚弱所致的反复呼吸道感染、营养性贫血、厌食等	1
西洋参黄芪胶囊	西洋参、冬虫夏草、虫草头孢菌粉、人参、黄芪	益气健脾,养阴清热,生津止渴。用于气阴两虚者,症见神疲乏力,呼吸气短,五心烦热,口干咽燥,食欲减退,心悸失眠	1
黄芪精颗粒	黄芪	具有补血养气,固本止汗的功效。用于气虚血亏,表虚自汗,四肢乏力,精神不足或久病衰弱,脾胃不壮	1
黄芪健胃膏	黄芪、白芍、桂枝、生姜、甘草、大枣	补气温中,缓急止痛。用于脾胃虚寒,腹痛拘急,心悸自汗,并用于胃、十二指肠溃疡,胃肠功能紊乱	1
阿胶黄芪口服液	阿胶、大枣、枸杞子、黄芪、仙茅、砂仁	益气,补血。用于血虚或气虚引起的面色苍白或萎黄,倦怠乏力,心悸怔忡,失眠多梦,产后体虚等症	1
复方黄芪益气口服液	黄芪、党参、甘草、大枣	益气养血,用于气血两虚引起的体倦乏力,神疲,面白,心悸气短,失眠健忘	1
复方黄芪口服液	黄芪(灸)、枸杞子、菟丝子、制何首乌、女贞子、鸡血藤、当归、茯苓	补肾健脾,益气养血。适用于中老年因肾虚、脾虚所致神疲乏力,腰膝酸软,食欲不振,失眠多梦,头晕眼花	1

续表 1

制剂	配方	功能主治	生产企业数量 / 个
注射用黄芪多糖	黄芪多糖	用于倦怠乏力、少气懒言、自汗、气短、食欲不振属气虚证因化疗后白细胞减少,生活质量降低,免疫功能低下的肿瘤患者	1
黄芪生脉颗粒	黄芪、党参、麦冬、五味子	益气滋阴,养心行滞。用于气阴两虚,血脉瘀阻引起的胸痹心痛,症见:胸痛、胸闷、心悸、气短;冠心病、心绞痛见上述证候者	1

表 2 黄芪现行标准

序号	现行标准	版本
1	中国药典	2020年一部
2	香港中药材标准	第一期
3	陕西省中药饮片标准	第一册
4	上海市中药饮片炮制规范	2018年版
5	内蒙古蒙药材炮制规范	2017年增补版
6	四川省中药饮片炮制规范	2015年版
7	浙江省中药炮制规范	2015年版
8	天津市中药饮片炮制规范	2012年版
9	湖南省中药饮片炮制规范	2010年版
10	湖北省中药饮片炮制规范	2009年版
11	北京市中药饮片炮制规范	2008年版
12	江西省中药饮片炮制规范	2008年版
13	广西壮族自治区中药饮片炮制规范	2007年版
14	重庆市中药饮片炮制规范及标准	2006年版
15	贵州省中药饮片炮制规范	2005年版
16	安徽省中药饮片炮制规范	2005年版
17	河南省中药饮片炮制规范	2005年版
18	江苏省中药饮片炮制规范	2002年版
19	山东省中药炮制规范	1990年版
20	福建省中药炮制规范	1988年版
21	辽宁省中药炮制规范	1986年版

2 化学成分

黄芪化学成分复杂,主要含有黄酮类、皂苷类、多糖类和氨基酸等。目前已从蒙古黄芪中分离鉴定出150余种化合物。

2.1 黄酮类成分

通过查阅文献可知,黄芪中含有的黄酮类化合物有黄酮、异黄酮、异黄酮、紫檀烷、二氢异黄酮和紫檀烯6大类^[13],主要有槲皮素、异鼠李素、异黄酮、芒柄花素、毛蕊异黄酮等^[14]。其中异黄酮的种类最多,其母核多为5-羟基黄酮^[15]。研究发现, rhamnocitrin-3-*O*- β -*D*-glucopyranoside (1'' \rightarrow 2'')- β -*D*-apiofuranosyl-4',7-二羟基-3'-甲氧基异黄酮、银椴苷首次在黄芪属植物中分离得到^[16]。Sheng等^[17]采用UHPLC-MS/MS法从不同产地的黄芪中鉴定出34种黄酮类化合物,其中甲氧基黄酮类化合物13种,黄酮糖苷15种,黄酮醇6种;经主成分分析,鉴定出18个化合物为主要化合物。研究发现,蒙古黄芪的根茎叶中均含有黄酮类成分且黄芪叶中的含量最高^[18]。

2.2 多糖类成分

黄芪多糖(Astragalus Polysaccharides, APS)是黄芪中重要的天然活性成分之一,是黄芪中含量最多的物质。多糖成分主要分为葡聚糖和杂多糖两类,葡聚糖包括水溶性葡聚糖和水不溶性葡聚糖,杂多糖大多是水溶性酸性杂多糖^[19]。注射用黄芪多糖可分为APS-I和APS-II两部分,阿拉伯糖为APS-I主要成分,葡萄糖为APS-II主要成分^[20]。多糖的化学结构是其发挥生物活性的基础,但多糖结构复杂,现有技术还不能对多糖结构进行全方位解析。目前文献报道中较多研究多糖的一级结构,而高级结构的研究存在技术难题,需进一步探索^[21]。同时,有研究发现种植因素对APS含量有影响,主产地中,山西黄芪的APS含量最高,人工栽培品的APS含量高于野生和半野生品,且采收期为3年的黄芪总多糖含量最高^[22]。

2.3 皂苷类成分

皂苷类化合物是黄芪中重要的有效成分之一,皂苷的苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物,三萜的骨架主要为黄芪醇型和齐墩果烷型。目前,黄芪中已发现54种皂苷类成分,主要以环黄芪醇类、环黄芪醇异构体(Cyclogalegigenin、Cyclocanthogenin)类、大豆皂苷元B类为主要母核^[23],包括黄芪皂苷

I~VIII、异黄芪皂苷I、II和IV、乙酰黄芪皂苷、环黄芪苷E、F和G、黄芪甲苷I~IV和大豆皂苷I等^[24]。徐凤等^[25]从膜荚黄芪叶提取物中共分离出15个化合物,其中3 β ,21 α ,24-三羟基-齐墩果-12-烯、3 β ,22 β ,24,29-四羟基齐墩果-12-烯、豌豆皂苷I、大豆皂醇B-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖醛酸基(1 \rightarrow 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 4)- α -*L*-吡喃鼠李糖苷为首次在黄芪属植物中分离得到。邵杰敏等^[26]统计不同产地黄芪的总皂苷含量,结果显示以河北产的蒙古黄芪中皂苷含量最高且野生品含量大于人工栽培品。

2.4 氨基酸类及其他成分

除上述活性化合物外,黄芪还含有其他成分,如氨基酸、微量元素(Fe、Cr、Zn、Se、Mn、Ag、Co、Cu等)、活性小分子核黄素、咖啡酸、绿原酸、烟酸、亚油酸、香豆素、叶酸、亚麻酸、芦皮酚、豆甾醇、维生素P、淀粉E、甾醇、甜菜碱、胆碱等成分。吴娇等^[27]从黄芪中分离得到25种氨基酸,其中一些氨基酸属于人体不能自主合成的氨基酸,能够促进疮疡愈合^[28]。李园^[29]通过研究发现黄芪的茎、叶、花中均含有氨基酸类成分,且黄芪花中含量最高,推测可能离植物顶端越近,氨基酸含量越高。

3 药理作用

传统中药学研究认为,黄芪具有补气固表、利水消肿、托毒排脓的功效。现代药理学研究表明,黄芪具有抗肿瘤、保护心血管、抗衰老和免疫调节等药理作用。

3.1 基于黄芪传统功效的药理活性

3.1.1 补气固表

黄芪性温,味甘,归脾、肺经,益气生血固表。余意^[30]和张丹丹等^[31]通过研究建立气虚模型,发现APS和黄芪总皂苷都可以减轻脂质过氧化物、降低乳酸含量、增加白蛋白的含量来提高机体的免疫力,起到补气和缓解疲劳的作用。槲皮素、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮、华良姜素等可作用于CREB1、ALB、MMP9等关键靶点,进而产生免疫作用,与补气功效相一致^[32]。补中益气汤中黄芪为君药,通过观察补中益气汤对脾气虚大鼠的影响,发现其能显著提高脾气虚大鼠的胃黏膜血流量、血清D-木糖浓度、淀粉酶活性及血清肌酸激酶活性,起到补气的作用,有效改善大鼠脾虚^[33]。占扎君等^[34]研究

黄芪生脉对“气虚”“阴虚”症状的治疗作用，发现其能够提高肝糖原的储备量，改善气阴两虚。在临床用药中，黄芪常与其他药物配成方剂或药对使用，达到增效及降低不良的效果。黄芪-当归药对具有补气生血之功效，补气为主，补血为次，通过网络药理学研究发现“黄芪-当归”可能通过改善造血微环境、促进红细胞生成、增加血管新生等多方面调节造血功能治疗慢性再生障碍性贫血^[35]。

3.1.2 利水消肿

黄芪性温，亦归肾经，有利水、生津之功效。黄芪可以治疗水肿，最早记载于《金匮要略》。常用的复方为防己黄芪汤，可有效治疗气虚类型的水肿。曹广海等^[36]通过研究发现防己黄芪汤能够缓解水肿症状，改善血液高凝状态，保护肾功能。王晓春^[37]通过观察黄芪注射液治疗糖尿病肾病性水肿的临床情况，发现使用黄芪注射液可显著改善尿蛋白水平，减轻水肿。Zhao等^[38]研究发现黄芪中的主要化学成分，尤其是APS，可以通过改变水通道蛋白来调节十二指肠中水的分泌和吸收，降低水负荷指数，增加模型大鼠的尿量，减轻组织水肿。林妮等^[39]研究发现黄芪中乙酸乙酯组分和正丁醇组分有利尿作用，与其中含有较多中等极性的黄酮类化合物和正丁醇组分含有较多皂苷类成分有关。

3.1.3 托毒排脓

《神农本草经》记载黄芪“主痈疽，久败疮，排脓止痛”，有“疮家圣药”之称。痈疽相当于现代医学中各种因素所致的慢性难愈性疮面、创面、溃疡，黄芪汤方、内补黄芪汤方、内补竹叶黄芪汤及黄芪膏均有托毒排脓之效^[40]。曾照全等^[41]通过临床研究发现内补黄芪汤能够联合富血小板血浆治疗难愈性创面，改善局部血液循环，增强身体抵抗力，疗效显著。郭丽丽等^[42]研究发现，黄芪茎叶总皂苷提取物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有明显的抑制作用，其原因可能是皂苷能够影响菌株的生长周期，破坏细胞膜，从而影响菌株的正常生长。Zhao等^[43]研究发现APS诱导了呼吸道上皮细胞HBE16和A549中关键的宿主抗感染分子——人组织蛋白酶抗菌肽LL-37在mRNA和蛋白质水平上的表达，并且APS处理的HBE16细胞的裂解液和上清液均表现出明显的抗菌作用。

3.2 基于黄芪拓展功效的药理活性

3.2.1 抗肿瘤

黄芪中的APS、黄酮类化合物和皂苷类化合物等活性成分对多种恶性肿瘤细胞生长具有良好的抑制作用，能诱导癌细胞凋亡。其中，黄酮中的芒柄花素、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、芒柄花素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、华良姜素，以及皂苷类化合物中的黄芪甲苷IV、黄芪皂苷II和III为主要活性成分。黄芪主要通过直接抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、提高化疗疗效、潜在地阻止肿瘤细胞转移、通过增强机体或局部免疫功能改善肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用^[44]。Li等^[45]研究APS以激活巨噬细胞释放NO和肿瘤坏死因子-α，从而直接阻止癌细胞的生长。贾绍华等^[46]以氧化应激为切入点，发现芒柄花素可能通过发生氧化应激来激活JNK信号通路，激活Caspase-3，诱导人乳腺癌MCF-7细胞凋亡。王莉新等^[47]研究发现黄芪甲苷可以发挥抗肿瘤作用，其作用机制与黄芪甲苷诱导巨噬细胞向M1型巨噬细胞发生极化有关。以上研究都表明上述成分均具有良好的抗肿瘤活性。

3.2.2 对心血管系统的作用

心血管系统由心脏和血管组成，心肌梗死、心绞痛、冠心病等为其多发病、常见病。黄芪主要化合物黄芪甲苷、APS、毛蕊异黄酮等都有很强的心血管治疗作用。张尚祖等^[48]从保护心血管组织细胞、抑制心血管异常重构、促进血管代偿性生成和维持心血管物质代谢稳态4个方面阐述黄芪防治心血管疾病的相关作用机制，黄芪通过多靶点和多通路发挥作用来保护心血管组织。β地中海贫血是一种遗传性血液疾病，铁负荷过多会导致地中海贫血小鼠心脏功能受损。Yang等^[49]通过APS给药铁超负荷地中海贫血小鼠，发现APS能够减轻铁积累和氧化应激，使小鼠在心率变异性和左心室功能方面得到改善。朱晓雨等^[50]研究发现，APS对心肌纤维化有一定的抑制作用，作用机制与其对TGF-β1/Smads通路的抑制有关，从而达到保护心脏的目的。

3.2.3 对免疫系统的作用

多项研究表明，APS具有良好的免疫调节活性。Feng等^[51]研究APS对RAW264.7细胞的免疫调节作用，发现APS能够增强RAW264.7细胞中NO的产

生, TNF- α 、IL-6和iNOS的基因表达, 以及磷酸化p65、p38、JunN末端激酶和细胞外信号调控激酶的蛋白水平, 表明APS通过NF- κ B/p65/MAPK信号通路增强RAW264.7巨噬细胞的免疫功能。侯明英^[52]探讨黄芪注射液对72例病毒性心肌炎患者治疗效果的影响, 结果表明治疗组的痊愈率和有效率优于对照组, 说明黄芪注射液能够提高病毒性心肌炎的治疗效果。

3.2.4 抗衰老

黄芪在抗衰老方面同样有一定作用。人类机体衰老目前被定义为一个动态的过程, 包括从出生到死亡的过程中身体内外部损伤的持续积累及适应刺激的过程。黄芪甲苷是黄芪中的主要成分, 环黄芪醇(Cycloastragenol, CAG)是黄芪甲苷中主要皂苷的苷元, 是从黄芪甲苷水解产物中获得的三萜皂苷化合物^[53]。阿尔茨海默病的主要危险因素是衰老, 可导致进行性痴呆。 β 淀粉样蛋白(Amyloid-beta peptide, A β)的过量产生和积累是阿尔茨海默病的一个标志性病理特征。CAG对寡聚体A β 导致的体外血脑屏障损伤具有改善作用, 进一步发现CAG可以减少模型中细胞的凋亡, 增加紧密连接支架蛋白的表达^[54]。同时, APS也有抗衰老作用。唐石欢等^[55]构建衰老小鼠模型, 发现APS对其造血干细胞凋亡有抑制作用, 能够干扰p53-p21信号途径激活, 减少细胞衰老, 为开发抗衰老药物提供了新思路。

3.3 黄芪炮制品的药理活性

目前, 国内临床最常使用的黄芪炮制品为蜜炙黄芪饮片, 炙黄芪改善了生黄芪的寒凉药性, 增强补中益气的功效^[56], 且研究发现加蜜量是影响其疗效的重要因素^[57]。通过动物实验, 发现炙APS能够改善小鼠对抗生素相关性的腹泻, 研究表明蜜炙后的APS的分子量和组成发生了变化, 从而影响了其活性^[58-59]。同时通过实验发现, 蜜炙黄芪还能够增强抗氧化^[60]、抗疲劳^[61]和免疫功能^[62]。

4 黄芪质量控制现状

2020年版《中国药典》^[1]中收录了黄芪的性状、鉴别、检查、含量测定等方法, 其中黄芪和炙黄芪的质量控制指标均为黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷。当前的质量控制指标专属性差且单一, 很难全面展现黄芪药材的品质。郭雅璇等^[63]建立了高效液相色谱法测定黄芪药材中毛蕊异黄酮葡萄糖

苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄酮苷、黄芪异黄酮的含量, 结果发现5种化合物能够良好地分离且在考察范围内线性关系良好, 其中毛蕊异黄酮葡萄糖苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄酮苷在恒山黄芪中含量较高, 可作为质控成分。童丹等^[64]采用HPLC-UV法测定黄芪中4种黄酮类化合物的含量。姚静等^[65]建立了黄芪HPLC-CAD指纹图谱结合化学计量学的评价方法, 能够从整体上反映黄芪的质量, 为黄芪质量评价提供重要的技术支持。夏义平等^[66]建立了超高效液相色谱-串联质谱法测定黄芪中黄芪甲苷的含量。张丽等^[67]采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱串联法(UPLC-TQ-MS法)对不同产地黄芪中的皂苷和黄酮等17种成分同时测定, 此方法准确可靠, 可作为黄芪药材中多种有效成分的含量测定方法。上述方法都是对黄芪中单个、一类或部分化合物进行质量控制研究, 黄芪包含多种活性成分, 不同的炮制方式、不同的采收期、不同产区等都会导致其质量以及药效存在一定的差异, 因此需要寻找更多的测定指标来对药材进行质量评价。

5 Q-Marker的预测分析

中药Q-Marker理论由刘昌孝^[68]院士首次提出, Q-Marker应具有有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的五要素。对黄芪Q-Marker进行预测分析, 有利于建立科学的质量控制方法, 更好地评价黄芪药材质量。

5.1 基于质量传递与溯源的Q-Marker预测

中药形成产业链长且复杂, 包含种植、采收、加工、提取、包装、仓储等环节, 造成中药质量参差不齐, 因此中药质量控制应着眼于中药材形成的全过程。中药材一般通过炮制加工形成饮片, 炮制过程中会发生复杂的化学变化, 炮制是中药成分质量传递过程的核心环节^[69]。通过查阅古籍发现, 黄芪的炮制历经数代, 主要以蜜制、盐制、酒制等为主。随着科学技术的发展, 有更多的新方法应用于中药炮制。贾天柱^[70]提出了中药炮制的“四新八化”, 在炮制工艺上提出定向炮制、定性炮制等新型炮制工艺方法。黄芪炮制后其成分含量有一定的变化, 刘蓬蓬等^[71]通过研究4种酶定向炮制黄芪, 发现毛蕊异黄酮随着烘制温度的升高而先升高后降低, 毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷的含量均降低。江国荣等^[72]通过高效液相色谱法测定生黄芪和不同

炮制品黄芪中糖类的含量,结果显示糖类在不同的炮制品中的含量有显著差异,其中酒黄芪中糖类成分含量明显增加。林莎莎等^[73]应用微生物发酵技术对黄芪进行发酵,利用HPLC-ELSD方法检测发酵前后黄芪中黄芪甲苷含量,发现其含量有所提高。

中药材或饮片经过炮制加工、提取纯化等制备工艺制成中药制剂,而制剂中的原型成分并不代表作用在人体中的最终成分,大多数原型成分需要入血才能发挥作用,从质量传递与溯源的角度看,药物的入血成分是质量传递体系的最终环节,也是确定Q-Marker的重要依据。谭云龙^[74]通过UPLC-HDMS/MS技术对参芪五味子片进行入血成分分析,结果显示黄芪皂苷I、黄芪甲苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮为其中的4个成分,也是源于黄芪的化学成分。任慧等^[75]研究了黄芪中3种成分(毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、3-羟基-9,10-二甲氧基紫檀烷)在大鼠血浆中的药动学行为,结果显示各成分按达峰时间(T_{max})由快到慢依次为毛蕊异黄酮苷<芒柄花苷<3-羟基-9,10-二甲氧基紫檀烷,表明其以原型形式入血。

综合上述预测分析,可将黄芪中毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、黄芪甲苷和APS作为Q-Marker的筛选参考。

5.2 基于成分有效性的Q-Marker预测分析

安全、有效、质量可控是药品基本属性,中药质量控制的目的是保障临床用药的有效性,因此有效性应作为Q-Marker预测的核心。根据Q-Marker的定义和要求,其预测应从成分与传统功效、传统药性这两个方面进行分析。

5.2.1 成分与传统功效相关性

黄芪具有补气固表、利水消肿、托毒排脓的传统功效。现代药理研究表明,黄芪在抗肿瘤、保护心血管、免疫调节、抗衰老等方面也具有药理活性。黄芪中黄酮成分芒柄花苷、芒柄花素的抗疲劳和保护心血管作用与黄芪“补气固表”传统功效具有一致性;黄芪中的槲皮素、7-O-methylisomucronulatol、山柰酚、芒柄花素、毛蕊异黄酮的保护肾功能作用与黄芪的“利水消肿”传统功效具有一致性;黄芪中多糖类化合物抗炎作用和黄芪中毛蕊异黄酮、异鼠李素的抗溃疡^[76]作用与黄芪的“托毒排脓”传统功效具有一致性。以上成分是黄芪传统药效的物质基础,可作为黄芪

Q-Marker的筛选依据。

5.2.2 成分与传统药性相关性

中药药性理论是中医药基本理论的重要组成部分,中药有效成分也是药效的基础,所以可以根据传统药性来筛选Q-Marker。黄芪气微,味微甜,嚼之有豆腥味^[1]。《本草新编》记载黄芪“味甘,气微温,气薄而味厚,可升可降,阳中之阳也。无毒,专补气。入手太阴、足太阴、手少阴之经。”甘味药的主要化学成分是糖类、氨基酸、苷类等,主要药理作用为补益缓和、养心安神、利水渗湿,主入肝、脾、肺、胃经,主要分布在虚药、消食药、安神药和利水渗湿药中^[77],表明黄芪的主要化学成分糖类、苷类与其传统药性相关,APS、黄芪皂苷类成分可作为黄芪的Q-Marker,用于评价黄芪的质量水平。

5.3 基于不同生长年限和产区的Q-Marker预测分析

生长环境、年限和地理因素,在中药材的生长过程中起着至关重要的作用。储成俭等^[78]基于一测多评法研究发现不同生长年限的黄芪中黄酮含量不同,毛蕊异黄酮等的黄酮含量随着生长年限增加而升高,而与春季采收和秋季采收无明显关系。余亦婷等^[79]通过快速气相电子鼻技术对不同产区和生长年限的黄芪进行质量评价,该方法主要是利用气味特征为指标,推测黄芪中主要的挥发性成分正己醛是导致黄芪气味差异的主要因素。因此,基于不同生长年限和产区,黄芪中的毛蕊异黄酮和挥发性成分正己醛可作为黄芪Q-Marker预测分析指标。

5.4 基于网络药理学评价的黄芪Q-Marker分析

张淑娟等^[80]基于中药系统药理学数据库分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP),筛选出毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷等10种候选化合物,并构建蛋白-蛋白相互作用(Protein-protein interaction, PPI)网络,发现黄芪参与治疗的多种信号通路,包括神经活性配体受体相互作用、癌症的途径、钙信号通路等,为进一步开展黄芪的相关实验和临床治疗奠定了基础。宋建波等^[81]应用网络药理学技术,筛选出槲皮素、山柰酚、芒柄花素等成分与治疗糖尿病肾病相关,是黄芪治疗糖尿病肾病的潜在Q-marker。综上分析,毛蕊异黄

葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷、槲皮素、山柰酚等成分可以作为黄芪的Q-Marker预测分析指标。

6 基于网络药理学的黄芪Q-Marker预测

研究表明,黄芪不同产地和生长年限、不同炮制方法间化学标志物均与黄酮、皂苷、多糖类成分密切相关,故将黄酮、皂苷、多糖等类化学成分作为黄芪潜在Q-Marker的来源定位。运用TCMSP数据库共筛选得到黄芪16个活性成分(见3),潜在作用靶点114个。通过Uniprot数据库将预测出的靶点蛋白名转换为对应的基因名。运用Metascape

数据库对靶点进行KEGG富集分析,找到145条信号通路,把预测的黄芪Q-Marker成分、潜在作用靶点和信号通路,运用Cytoscape软件构建成靶点-通路网络,见图1。图中共有276个节点,1590条连接线,左边圆形代表通路,右边圆形代表靶点,中间三角形代表预测的黄芪Q-Marker,连接线代表它们之间的关联,且Degree值越大,节点越大。图中连接线越密集,表明黄芪预测Q-Marker的靶点和通路越重要。因此,山柰酚、芒柄花素、7-O-甲基异戊烯醇可作为黄芪的Q-Marker预测分析指标。

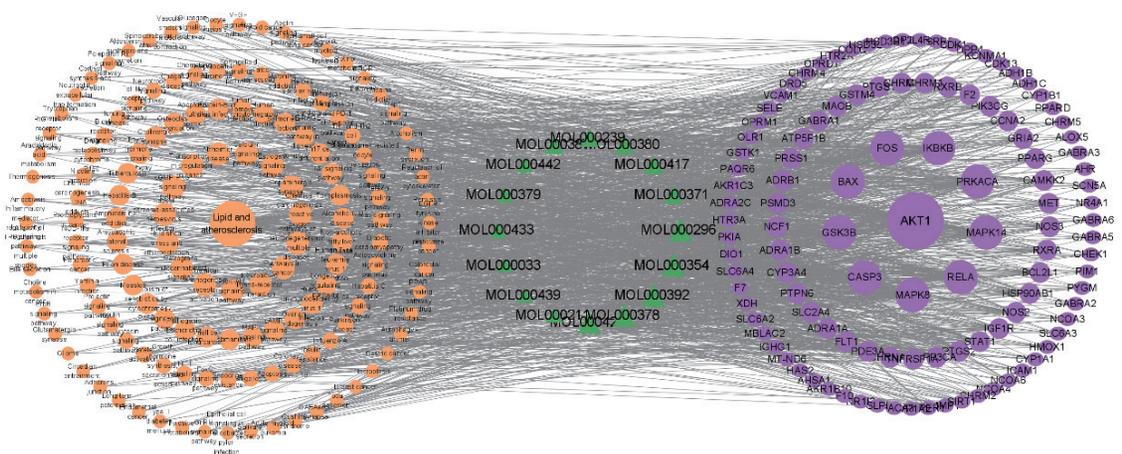


图1 黄芪靶点-通路网络

表3 黄芪活性成分

成分编号	化合物名称	口服生物利用度/%	类药性
MOL000033	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
MOL000296	Hederagenin	36.91	0.75
MOL000354	Isorhamnetin	49.6h	0.31
MOL000371	3,9-di- <i>O</i> -methylnissolin	53.74	0.48
MOL000378	7- <i>O</i> -methylisomucronulatol	74.69	0.3
MOL000379	9,10-dimethoxypteroctan-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	36.74	0.92
MOL000380	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-9,10-dimethoxy-6 <i>a</i> ,11 <i>a</i> -dihydro-6 <i>H</i> -benzofuran[3,2- <i>c</i>]chromen-3-ol	64.26	0.42

续表 3

成分编号	化合物名称	口服生物利用度 /%	类药性
MOL000387	Bifendate	31.1	0.67
MOL000392	Formononetin	69.67	0.21
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
MOL000433	FA	68.96	0.71
MOL000439	Isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48

7 结语

黄芪是常用的传统中药材，药用历史悠久，是许多中成药和处方的成分之一。其质量对临床疗效起到至关重要的作用，但是现行标准仅对黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量做出规定，过于局限。目前关于黄芪质量控制现状的阐述中，主要提到黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷等不同化学成分的含量测定方法，但未见对控制黄芪质量的主要指标性成分进行总结分析，也没有基于黄芪的传统药性、传统功效和现代研究对其指标性成分与药效物质基础之间的关系进行分析。因此，建立和完善科学的黄芪质量控制体系，能更好地推动黄芪的开发利用。

本文通过对黄芪的化学成分、药理作用和质量控制等进行总结，以中药Q-marker为筛选原则进行预测分析，建议将毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、芒柄花素、槲皮素、异鼠李素、山柰酚、7-O-methylisomucronulatol、APS、挥发性成分正己醛作为黄芪Q-marker的参考，为进一步完善黄芪质量标准 and 品质评价提供参考依据。

“治未病”是我国中医药理论的经典思想，中药在治未病方面发挥了重要作用。随着对黄芪的深入研究，黄芪在保健食品中得到了合理开发，尤其在增强免疫力和缓解疲劳方面有较多应用。目前，黄芪还未列入最新的《保健食品原料目录》，但是作为普通食品原料使用已经进入试点阶段。关于生品黄芪的药理研究较多，但黄芪炮制品的药理

研究较少，且局限于蜜炙黄芪，应扩大其炮制品的研究范围，为临床开发提供合理依据。针对不同炮制方法对黄芪化学成分影响的研究也有一定进展，但仍不完善，对于发酵炮制黄芪研究的广度和深度还需深入探讨，从而为黄芪合理开发应用提供科学依据。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020.
- [2] 汉·孙星衍等辑. 神农本草经[M]. 周学海核刻本，1891，1：29.
- [3] 梁·陶弘景集，尚志钧辑校. 名医别录[M]. 北京：人民卫生出版社，1986.
- [4] 宋·苏颂，尚志均辑校. 本草图经[M]. 合肥：安徽科学技术出版社，1994.
- [5] 清·吴其浚. 植物名实图考[M]. 上海：中华书局，1963.
- [6] 詹志来，邓爱平，彭华胜，等. 基于历代本草产地变迁的药材道地性探讨——以黄芪、丹参为例[J]. 中国中药杂志，2016，41（17）：3202-3208.
- [7] 赵佳琛，王艺涵，金艳，等. 经典名方中黄芪的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28（10）：337-346.
- [8] 彭华胜，张贺廷，彭代银，等. 黄芪道地药材辨状论质观的演变及其特点[J]. 中国中药杂志，2017，42（9）：1646-1651.
- [9] 陶雨凡，董凡，兀琦，等. 《中国药典》2020年版含黄芪成方制剂分析及其现代研究进展[J/OL]. 中国现代中

- 药, DOI:10.13313/j.issn.1673-4890.20220213001.
- [10] 张瑞华, 张静文, 刘玲, 等. 黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1138-1141.
- [11] 杨莹, 张治国, 陈彦静. 黄芪桂枝五物汤在心血管疾病中的临床应用与作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20221206.002.
- [12] 郑文艺. 黄芪建中汤加减在脾胃虚寒型胃溃疡治疗中的临床应用[J]. 北方药学, 2022, 19(2): 39-41.
- [13] 温燕梅. 黄芪的化学成分研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(6): 879-883.
- [14] 卢彦琦, 贺学礼. 黄芪化学成分及药理作用综述[J]. 保定师范专科学校学报, 2004(4): 40-42.
- [15] 苏优拉, 陈贵林. 黄芪中黄酮类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 849-857.
- [16] 王知斌, 祝文博, 陈亚军, 等. 膜荚黄芪叶黄酮类成分的研究[J]. 中成药, 2017, 39(8): 1634-1638.
- [17] Sheng Z, Jiang Y, Liu J, et al. UHPLC-MS/MS Analysis on Flavonoids Composition in Astragalus Membranaceus and Their Antioxidant Activity[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(11): 1852.
- [18] 岳慧英, 秦亚莉, 李鹏, 等. 黄芪不同部位黄酮含量及抗氧化活性比较研究[J]. 中药材, 2020, 43(12): 2901-2904.
- [19] 林红强, 杨娜, 王涵, 等. 黄芪的化学成分、药理活性及临床应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(38): 45-47.
- [20] 李树颖. 注射用黄芪多糖中活性多糖的筛选及结构研究[D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [21] 范信晖, 李科, 杨一丹, 等. 黄芪多糖的结构表征研究进展[J]. 山西中医药大学学报, 2022, 23(3): 260-267.
- [22] 王吉利, 赵艳龙. 黄芪多糖含量的相关种植因素研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(12): 1803-1806.
- [23] 唐冕, 许晓芬. 药用黄芪皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 117-122.
- [24] 赵灵改, 吕学泽, 刘毅, 等. 黄芪中皂苷类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(12): 4937-4946.
- [25] 徐凤, 王知斌, 马振平, 等. 荚黄芪叶中三萜皂苷类成分的分与鉴定[J/OL]. 中国现代中药, DOI:10.13313/j.issn.1673-4890.20220425004.
- [26] 邵杰敏, 连玉菲, 阎乐浩, 等. 不同产地黄芪中的黄芪总皂苷含量对比分析[J]. 陕西中医, 2018, 39(2): 268-270.
- [27] 吴娇, 王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(9): 755-760.
- [28] 毕小凤. 黄芪茎叶主要化学成分及其部分药理作用研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [29] 李园. 黄芪花资源化学研究[D]. 南京中医药大学, 2019.
- [30] 余意, 胡明华, 张丹丹, 等. 黄芪多糖对气虚大鼠的补气作用及其机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 505-510.
- [31] 张丹丹, 王天合, 余意, 等. 黄芪总皂苷对气虚模型大鼠的补气作用及机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(24): 3020-3025.
- [32] 边亚倩, 李晶, 彭莎, 等. 基于系统中药学的黄芪补气潜在功效标志物的发掘[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3266-3274.
- [33] 施旭光, 邓淙友, 翟理祥, 等. 补中益气汤及益气升阳配伍对脾气虚大鼠药理效应的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(3): 271-274.
- [34] 占扎君, 郑琼, 彭媛, 等. 黄芪生脉对气虚和阴虚症的治疗作用研究[J]. 浙江工业大学学报, 2022, 50(6): 692-698.
- [35] 杨志文, 何靖, 刘增慧, 等. 基于网络药理学探究“黄芪-当归”治疗慢性再生障碍性贫血的作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 253-259.
- [36] 曹广海, 刘翠华, 张小方. 防己黄芪汤加减治疗小儿肾病综合征临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(10): 2009-2012.
- [37] 王晓春. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病性水肿的疗效[J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 290-291.
- [38] Zhao WX, Cui N, Jiang HQ, et al. Effects of Radix Astragali and Its Split Components on Gene Expression Profiles Related to Water Metabolism in Rats with the Dampness Stagnancy due to Spleen Deficiency Syndrome [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 4946031.
- [39] 林妮, 潘竞镛, 官娜. 黄芪对小鼠利尿作用机制及其物质基础的研究[J]. 今日药学, 2014, 24(7): 481-483.
- [40] 申艳, 王可彬, 杜薇薇, 等. 论黄芪主痼疽久败疮[J]. 吉林中医药, 2022, 42(11): 1329-1336.

- [41] 曾照全, 黄献民, 谭祖明, 等. 补黄芪汤联合富血小板血浆治疗难愈性创面的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28 (1): 20-21.
- [42] 郭丽丽, 王小敏, 秦楠, 等. 黄芪茎叶总皂苷提取物的抑菌活性研究[J]. 现代食品科技, 2019, 35 (1): 82-88.
- [43] Zhao L, Tan S, Zhang H, et al. Astragalus Polysaccharides Exerts Anti-infective Activity by Inducing Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 in Respiratory Epithelial Cells [J]. *Phytother Res*, 2018, 32 (8): 1521-1529.
- [44] Li S, Sun Y, Huang J, et al. Anti-tumor Effects and Mechanisms of Astragalus Membranaceus (AM) and Its Specific Immunopotential: Status and Prospect [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112797.
- [45] Li W, Song K, Wang S, et al. Anti-tumor Potential of Astragalus Polysaccharides on Breast Cancer Cell Line Mediated by Macrophage Activation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 685-695.
- [46] 贾绍华, 刘丽娜, 颜廷华. 芒柄花素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及其氧化应激的机制[J]. 华西药理学杂志, 2020, 35 (4): 385-391.
- [47] 王莉新, 吴文斌, 胥孜杭, 等. 黄芪甲苷通过诱导 M1 型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (14): 19-24.
- [48] 张尚祖, 刘永琦, 李洋洋, 等. 黄芪防治心血管疾病的作用机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床, DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20221114.002.
- [49] Yang X, Zhu X, Tang X, et al. Astragalus Polysaccharides Meliorate Cardiovascular Dysfunction in Iron-overloaded Thalassaemic Mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244 (14): 1202-1209.
- [50] 朱晓雨, 王洪新, 李佳莘, 等. 黄芪多糖对大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34 (8): 686-693.
- [51] Feng S, Ding H, Liu L, et al. Astragalus Polysaccharide Enhances the Immune Function of RAW264.7 Macrophages via the NF- κ B p65/MAPK Signaling Pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (1): 20.
- [52] 侯明英. 黄芪注射液对病毒性心肌炎的治疗效果观察[J]. 检验医学与临床, 2013, 10 (16): 2122-2123.
- [53] 章诗迪. 环黄芪醇提取物的制备及其抗衰老活性研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2016.
- [54] 张阳焕, 袁洋, 孙曼婷, 等. 环黄芪醇抗衰老药理作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43 (10): 2078-2084.
- [55] 唐石欢, 张先平, 彭露, 等. 黄芪多糖对衰老小鼠造血干细胞凋亡的影响[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50 (3): 448-449.
- [56] 谢莹慧, 吴乾, 杨旭. 生黄芪与炙黄芪配伍的临床应用探讨[J]. 中国民间疗法, 2022, 30 (12): 64-67.
- [57] 黄云娟. 蜜炙黄芪炮制过程中的质量控制[J]. 中华中医药学刊, 2008 (6): 1336-1337.
- [58] 吴莉, 舒青龙, 刘玉琼, 等. 黄芪多糖和炙黄芪多糖调节大鼠肠道菌群组成与多样性的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37 (4): 40-47.
- [59] 李婵艺. 蜜炙黄芪多糖的制备及对 DSS 诱导结肠炎小鼠的影响[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [60] 叶明珠, 吴嘉彩, 游思远, 等. 蜜炙对黄芪分级醇沉多糖及其抗氧化活性的影响[J]. 军事医学, 2019, 43 (8): 602-607.
- [61] 王丹妮. 基于网络药理学和液质联用技术研究黄芪和炙黄芪抗衰老作用及其机制 [D]. 西安: 陕西科技大学, 2020.
- [62] 张育贵, 张淑娟, 牛江涛, 等. 炙黄芪和炙红芪干预脾气虚大鼠的药效比较研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (21): 5641-5649.
- [63] 郭雅璇, 李蓉蓉, 秦雪梅, 等. 于多指标含量测定的恒山黄芪特征成分研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24 (8): 1473-1480.
- [64] 童丹, 王芳. HPLC-UV 法测定黄芪中黄酮类化合物含量[J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41 (3): 84-87.
- [65] 姚静, 杨晓宁, 朱平, 等. HPLC-CAD 指纹图谱结合化学计量学评价不同产地黄芪质量[J]. 中成药, 2022, 44 (10): 3214-3219.
- [66] 夏义平, 李建平, 党亚敏, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定黄芪中黄芪甲苷的含量[J]. 中国食品卫生杂志, 2016, 28 (5): 624-627.
- [67] 张丽, 钱大玮, 卜凡淑, 等. 于 UPLC-MS 的黄芪药材质量评价研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40 (4): 722-732.
- [68] 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.

- [69] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物(Q-Marker)的发现策略及应用[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [70] 贾天柱. 论中药炮制的“四新八化”[J]. 药学研究, 2019, 38(7): 399-402.
- [71] 刘蓬蓬, 史辑, 张凡, 等. UPLC同时测定4种酶定向炮制黄芪中的6种黄酮类成分含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 94-99.
- [72] 江国荣, 禡雪梅, 刘肖林, 等. 不同炮制方法对中药黄芪中糖类和氨基酸类成分含量的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(18): 2992-2994.
- [73] 林莎莎, 周洪雷, 孙筱林, 等. HPLC测定经不同益生菌发酵前后黄芪中黄芪甲苷和黄芪皂苷Ⅱ的含量[J]. 山东科学, 2016, 29(4): 17-20, 49.
- [74] 谭云龙. 参芪五味子片的血清药物化学研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [75] 任慧, 郭盛, 张祎盈, 等. UHPLC-MS/MS测定补肺活血胶囊中8种有效成分在大鼠体内血药浓度及药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 215-223.
- [76] 郝方嘉, 彭媛媛, 赵琳静. 基于网络药理学技术研究黄芪-枸杞子药对治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 上海工程技术大学学报, 2021, 35(4): 377-382.
- [77] 严永清, 吴建新. 药物的甘味与归经、作用及化学成分的关系[J]. 中药通报, 1988(5): 52-55.
- [78] 储成俭, 金雅. 基于一测多评法对不同生长年限黄芪中黄酮类成分的分析研究[J]. 中药材, 2019, 842(8): 1777-1780.
- [79] 余亦婷, 赵乙萌, 袁曦, 等. Heracles Neo超快速气相电子鼻对不同产地、生长年限及采收期黄芪药材品质评价研究[J]. 中草药, 2022, 53(5): 1328-1337.
- [80] 张淑娟, 张育贵, 李东辉, 等. 基于网络药理学及指纹图谱的黄芪质量标志物预测[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2691-2698.
- [81] 宋建波, 廖晖, 李元平. 基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(11): 2988-2996.

(收稿日期 2022年11月2日 编辑 郑丽娥)