

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

聂欣, 成颜芬, 王琳, 傅超美, 何瑶*, 章津铭*

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 桃红四物汤,活血祛瘀之经典名方。该文对近年来桃红四物汤的化学成分、药理作用以及临床应用研究进展进行总结与分析。目前,桃红四物汤不同提取部位化学成分的研究较为系统,其药理作用研究主要集中在活血化瘀、调经镇痛、促进骨折愈合等方面,临床可应用于多系统、多脏腑疾病的治疗,例如妇科疾病、内科疾病、骨伤科疾病、皮肤科疾病等。在此基础上,依照质量标志物(Q-marker)有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”对桃红四物汤 Q-marker 进行预测分析,提示阿魏酸、芍药苷、苦杏仁苷、芍药内酯苷、梓醇、没食子酸、羟基红花黄色素 A 可作为该复方的 Q-marker,后续可选择这些 Q-marker 为指标,根据药材、饮片、中间体、对应实物的量值传递进行桃红四物汤全程质量控制并创建其质量可溯源体系。

[关键词] 桃红四物汤; 质量标志物; 经典名方; 质量控制; 化学成分; 药理作用; 临床应用

[中图分类号] R22;R24;R28;R94;G353.11;R914 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191953

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190618.0952.009.html>

[网络出版时间] 2019-06-19 09:06

Review of Chemical Constituents, Pharmacological Effects and Clinical Applications of Taohong Siwutang and Predictive Analysis of Its Quality Marker

NIE Xin, CHENG Yan-fen, WANG Lin, FU Chao-mei, HE Yao*, ZHANG Jin-ming*

(College Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Taohong Siwutang is a classical famous formula for promoting blood circulation and removing blood stasis. This paper reviewed the research progress of chemical constituents, pharmacological activities, clinical applications of Taohong Siwutang in recent years. At present, the study on the chemical constituents of different extracts of Taohong Siwutang is systematic. The study of its pharmacological effects mostly includes promoting blood circulation and removing blood stasis, regulating menstruation, promoting fracture healing, and so on. In clinical practice, Taohong Siwutang can be used in the treatment of multi-system and multi-viscera diseases, such as gynecological diseases, internal diseases, orthopedic diseases, dermatological diseases, and the like. Based on this, the quality markers of Taohong Siwutang are predicted and analyzed from the perspectives of quality transmissibility and traceability, ingredient specificity, component validity, component measurability, and formula

[收稿日期] 20190515(009)

[基金项目] 四川省科技厅支撑计划重点研发项目(2018SZ0140)

[第一作者] 聂欣,在读硕士,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:niexin@stu.edutcm.edu.cn

[通信作者] *何瑶,副教授,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:20660306@qq.com;

*章津铭,副教授,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:edutcmzjm@126.com

compatibility environment, which is called five principles of quality marker (Q-marker). According to the analysis, ferulic acid, paeoniflorin, amygdalin, albiflorin, hydroxysafflor yellow A, catalpol and gallic acid can be selected as Q-markers of Taohong Siwutang. Subsequently, these Q-markers can be selected as indicators to conduct whole quality control of Taohong Siwutang and establish a quality traceable system by the quality transmitting of medicinal materials, decoction pieces, intermediates and corresponding objects, so as to provide a reference for the study of the whole process quality control system of Taohong Siwutang.

[Key words] Taohong Siwutang; quality marker (Q-marker); classical famous formulas; quality control; chemical constituents; pharmacological activities; clinical application

桃红四物汤作为《古代经典名方目录(第一批)》公布的 100 首经典名方之一,始见于清朝乾隆四年吴谦所著的《医宗金鉴·妇科心法要诀》(卷四十四),记载“若血多有块,色紫稠黏,乃内有瘀血,用四物汤(川芎、当归、白芍、熟地黄)加桃仁、红花破之,名桃红四物汤”^[1]。桃红四物汤在四物汤补血养血的基础上,加入活血祛瘀的桃仁及活血通经的红花,使此方养血而不滞血,活血而不破血,补中有行,破中有收,六药合用,达到活血行气、扶正祛邪之功效^[2]。瘀血学说始见于《黄帝内经》,奠基于张仲景,瘀血既成后,又可作为病因,影响人体气血和脏腑功能,引起诸多病理变化。桃红四物汤证治均因瘀血阻滞而成,是一首药性比较平和且安全有效的活血祛瘀之经典名方。

本文拟对近年来桃红四物汤的化学成分、药理作用以及临床应用研究进展进行整理与分析,并在此基础上依照质量标志物(Q-marker)有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”^[3]对桃红四物汤 Q-marker 进行预测分析,以期为该复方全程质量控制体系的建立提供参考。

1 主要化学成分

中药复方化学成分复杂,中药复方制剂是以多个组分作为一个整体作用于多个靶点来发挥疗效。中药化学成分分析是中药药效物质阐明及质量控制的关键,其物质基础研究是实现中药现代化的一项重要内容。目前已有研究对桃红四物汤的不同提取部位化学成分进行了较为系统的研究。

张强等^[4]从桃红四物汤水溶性部位中分离并鉴定了 4 个化合物——苯甲酸、苦杏仁苷、白芍苷 R₁ 和阿魏酸。李双双等^[5]采用 HPLC 测定了桃红四物汤中苦杏仁苷,羟基红花黄色素 A,梓醇,地黄苷 A,阿魏酸,芍药苷,原儿茶酸,绿原酸,没食子酸 9 种水溶性活性成分的含量。刘晓河等^[6]采用苯酚-硫酸比色法,于 490 nm 处测定桃红四物汤中多糖的含量,建立了多糖的测定方法。李鹏等^[7]从桃

红四物汤醇提部位分离得到 12 个化合物,分别为琥珀酸,十六烷酸,二十烷酸,二十四烷酸,香草醛,对羟基苯甲醛,豆甾醇, β -谷甾醇,胆甾醇,十六烷酸甘油酯,*D*-甘露糖,胡萝卜苷。居一春等^[8]从桃红四物汤挥发油中分离出了 134 个色谱峰,鉴定了其中 65 种化学成分,占挥发油总量的 83.469%;确定桃红四物汤挥发油的主要成分为十四烷酸(肉豆蔻酸),十二烷酸(月桂酸),十六烷酸(棕榈酸),十八碳烯酸,3-亚丁基-1(3)-异苯并呋喃酮(藜本内酯),苯甲醛等。

2 药理作用

2.1 活血化瘀 中医治疗血瘀证的根本理念为祛瘀生新、活血生脉^[9]。韩岚等^[10]采用 Chandler 环血栓形成法,探讨桃红四物汤的抗血栓作用。结果显示桃红四物汤能显著降低体外血栓长度、湿质量、干质量以及体内静脉血栓湿质量和干质量,提示桃红四物汤有很好的活血化瘀功效。现代药理实验研究证明^[11-12],桃红四物汤作用于血瘀模型可以有效加快微动脉、微静脉血流速度,扩张微血管,增加微血管管径,增加循环血量,延长血栓形成时间及凝血时间;显著降低血瘀模型大鼠全血比黏度、血浆比黏度以及血清比黏度,从而有效改善血液的浓、黏、凝、聚,抑制血小板聚集。在血栓形成过程中,血小板聚集性增强是血栓形成的重要影响因素。实验研究表明桃红四物汤对血小板活化各个阶段均有一定的抑制作用,其机制可能与降低血管性血友病因子(vWF)含量,阻断 vWF 的桥联作用,抑制血栓素 A₂(TXA₂)生成,调节 TXA₂-前列环素(PGI₂)平衡同时降低了血小板 α -颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140)含量,抑制血小板释放的负反馈作用有关^[13]。

中医对于外伤患者的治疗原则以活血化瘀为主,为了观察桃红四物汤对外伤患者凝血功能的影响,蓝培桂等^[14]比较观察组与对照组凝血 5 项指标[血浆凝血酶原时间(PT)及活动度(ACT),活化部分凝血酶原时间(APTT),纤维蛋白原(FIB),凝血

酶时间(TT)]的差异均无统计学意义。结果证明桃红四物汤虽具有活血化瘀的功效,但对外伤患者凝血功能影响不明显,确保了临床用药安全。

2.2 调经镇痛 中医学认为痛经的发病多由瘀阻而致——“不通则痛”,治疗以理气活血、化瘀止痛为主。刘冬等^[15]研究发现桃红四物汤能提高热板法所致疼痛小鼠的痛阈值,明显延长小鼠的疼痛反应时间;还能拮抗催产素诱发动物子宫痉挛所致疼痛反应,显著抑制大鼠、小鼠的扭体次数。镇痛作用与阿司匹林组比较差异不显著,提示该复方具有较好的镇痛作用。现代医学研究表明^[16-17],痛经时细胞外的钙离子(Ca^{2+})内流导致细胞内 Ca^{2+} 增多,且内皮源性舒张因子一氧化氮(NO)水平有所降低,进而导致血管和子宫肌膜的收缩,子宫内膜供血不足。刘立等^[18]采用小鼠注射苯甲酸雌二醇和催产素建立痛经模型,对 30 min 内小鼠扭体反应发生的次数及对子宫组织匀浆中 Ca^{2+} 和 NO 含量进行测定,结果显示桃红四物汤可抑制小鼠扭体次数的发生率,其作用机制可能与升高痛经模型小鼠子宫组织中 NO 的含量,同时降低 Ca^{2+} 水平有关。

2.3 促进骨折愈合 《疡医大全》述:“血不活则瘀不去,瘀不去则骨不能接也……瘀去则新骨生则合矣”。骨折愈合过程是“瘀去、新生、骨合”的过程。研究表明桃红四物汤可明显降低骨折大鼠全血黏度、血浆黏度以及红细胞压积,骨折端有新生毛细血管以及由毛细血管转化的静脉新生^[19]。在细胞分子生物学方面^[20-24],驱动骨折修复过程顺利进行的是分子细胞信号通路调节。细胞信号分子可基本分为 3 组:①促炎症因子,②转化生长因子- β (TGF- β),③血管生成因子。桃红四物汤降低免疫活性因子白细胞介素(IL)-1, IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α);上调了磷酸化 Smad2(pSmad2)水平,从而激活 TGF- β 信号;通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶(PI3K/Akt-eNOS)信号通路,促进骨痂区血管内皮生长因子(VEGF)表达。这些分子触发重叠的生物学效应,并协调不同细胞群体之间的相互作用,为桃红四物汤治疗骨折提供了理论依据。

2.4 其他 除了以上药理作用外,桃红四物汤还具有抗疲劳^[25]、预防血管性痴呆^[26]、保护神经^[27]等作用。桃红四物汤具有抗体力疲劳作用,可提高运动耐受性,延长小鼠临界游泳时间,降低血乳酸(BLA)和血尿素氮(BUN)含量,增加肝糖原和肌糖原含量。桃红四物汤可增加神经元的密度,调节脑

神经递质,促进脑血液循环,诱导海马 VEGF 的活性,可能是一种预防血管性痴呆(VD)的有效药物。桃红四物汤还可通过介导缺氧诱导因子(HIF)-1 α 和 TNF- α ,抑制炎症反应、细胞凋亡和血小板活化,减少脑梗塞体积,对大脑中动脉阻塞模型(MCAO)大鼠脑缺血-再灌注损伤具有神经保护作用;PI3K/Akt 和核转录因子(NF)-E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路的激活是其关键分子机制。

3 临床应用

补血活血、调经止痛是桃红四物汤的传统功效。桃红四物汤临床上主要用来治疗血虚血瘀证,主治妇女月经不调及痛经等诸多妇科血瘀疾病,被历代医家推崇为治疗妇科疾病的首选良方^[18,28]。

3.1 妇科疾病 余映萍等^[29]对桃红四物汤配合针灸治疗痛经的临床疗效进行了研究,选取 92 位痛经患者作为研究对象,观察组 46 位患者施以桃红四物汤配合针灸治疗效果,对照组 46 位患者予以常规西药治疗,结果观察组总有效率达 97.8%,显著高于对照组的 84.8%,且患者耐受性较好。窦晓燕^[30]用桃红四物汤加味方剂治疗血瘀型月经过少 30 例,通过活血化瘀调经,达到了使月经恢复正常的治疗目的,总有效率达 90%,治疗效果理想,能够避免使用激素治疗后给患者带来的不良反应及心理压力。刘晓玲^[31]使用温针灸、桃红四物汤联合输卵管通液术的方法治疗气滞血瘀型输卵管炎性阻塞性不孕症,30 位患者经 6 个月周期治疗后,总有效率 96.67%,愈显率 66.67%,且在改善中医证候积分、局部体征方面效果更佳,疗效显著。妇科全子宫切除术后血液多处于高凝状态,瘀血阻滞脉络是术后下肢深静脉血栓(DVT)形成的主要病机特点,冯丽元^[32]临床研究表明桃红四物汤加减可以有效改善血液高凝状态,改善股静脉血流速度,降低术后下肢 DVT 发生的风险性,安全有效。王艳红^[33]通过观察乳腺癌患者(瘀血内阻型)施行新辅助化疗前后加服桃红四物汤对生存质量的影响,发现在临床中应用化疗时配合桃红四物汤可降低化疗后血液毒性,减轻瘀血症状,改善患者生理、情感、功能状况,提高生存质量,为乳腺癌患者减轻痛苦。以上数据可表明桃红四物汤是补血活血、调血止痛的经典方剂,在妇科血瘀证等多类疾病的治疗中发挥着显著的作用。

3.2 其他 《黄帝内经》中有记载血瘀腰痛(《素问·生气通天论》),血瘀痹证(《素问·痹论》),血瘀成痈(《素问·痈疽》),血瘀腹痛(《素问·举痛论》)等^[34]。《中医名方精释》中提出桃红四物汤临证

不必拘于妇科病,其他各科,凡遇血虚血瘀之证,均可用之^[35]。随着对血瘀病证模型的深入研究,现代医学依据其补血活血、调经止痛的作用,常将桃红四物汤用于血瘀引起的多种病证,如内科、外科及骨伤科、皮肤科等科疾病,亦获良效。陈波^[36]运用桃红四物汤加减治疗气滞血瘀型冠脉痉挛性心绞痛,揭示其机制可能与降低血内皮素-1(ET-1)水平,改善血管内皮功能有关。桃红四物汤在骨科领域应用广泛,涉及病种多,优势病种突出。杨利中等^[37]对近 5 年以桃红四物汤为主在骨科治疗应用方面的 816 篇有效文献进行统计,并分析得出其临床应用主要集中在骨折、术后血栓和(或)凝血、术后便秘、

股骨头坏死等疾病。田俊^[38]对中重度(痰瘀互结型)痤疮患者施以加味桃红四物汤,其疗效显著,复发率低,可有效降低中重度痤疮患者皮损的临床证候积分。

4 Q-marker 预测分析

Q-marker 是刘昌孝院士等^[39]提出的概念,从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性 5 方面来论述中药质量标志物研究和发现的路径,可作为反映中药安全性和有效性的标示性物质,进而对复方制剂进行质量控制。笔者拟建立桃红四物汤 Q-marker 发现的研究路径,见图 1。

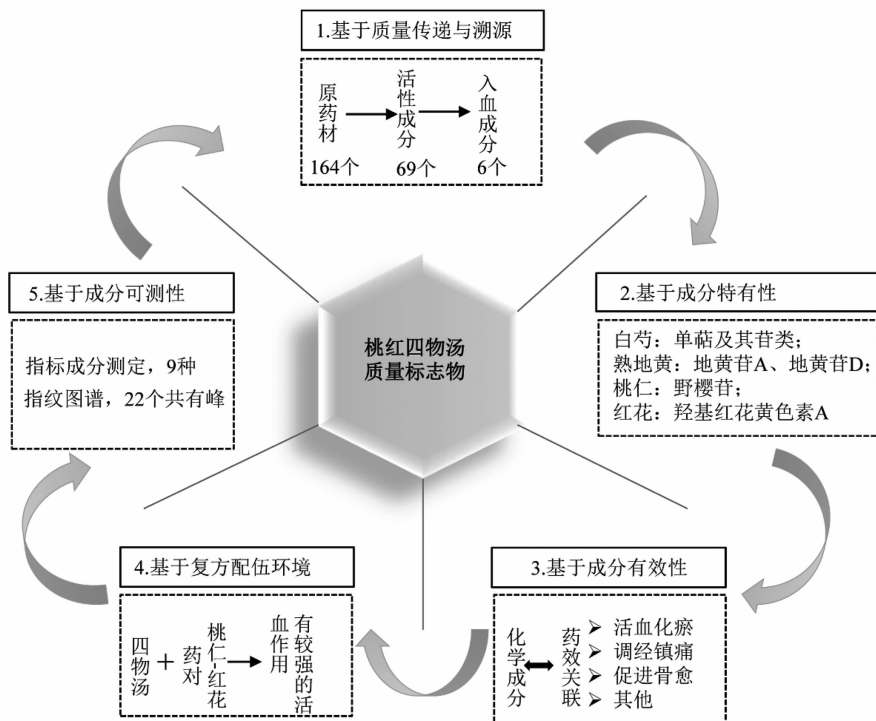


图 1 基于“五原则”的桃红四物汤 Q-marker 发现的研究路径

Fig.1 Research approach of Q-marker of Taohong Siwutang based on " five principles"

4.1 基于质量传递与溯源的 Q-marker 预测分析
采用质谱法从桃红四物汤中的 6 味原药材中鉴别出 164 个化合物^[40-45]。川芎中的 30 个成分分别为 20 个苯酚类化合物,2 个黄酮类化合物,1 个生物碱和 7 个酚酸类化合物。当归中的 24 个成分包括 11 个酚类,12 个苯酚类和 1 个氨基酸。白芍共 40 个组分,包括 29 个单萜苷,8 个没食子酰基葡萄糖和 3 个酚类化合物。熟地黄共鉴定出 23 个化合物,包括 9 个环烯醚萜苷类化合物,8 个苯乙醇苷类化合物,3 个核苷类化合物,2 个有机酸类化合物,1 个紫罗兰酮类化合物。桃仁中 32 个化合物包括 19 个芳香苷

类化合物,2 个木质素类化合物,2 个脂肪酸类化合物,2 个核苷类化合物,7 个其他类化合物。从红花大极性部位中分离鉴定了 12 个化合物,其中 9 个化合物为黄酮苷类化合物。从红花油中分离鉴定了 3 个化合物,1 个木质素类化合物,1 个黄酮类化合物,还有 1 个则是 α -生育酚。

以桃红四物汤中药物“桃仁”“红花”“熟地”“当归”“川芎”“白芍”为关键词,检索 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 数据库,根据药物动力学筛选条件为药物口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 ^[46],

共筛选出结果 69 个活性成分,其中桃仁 23 个(如 α_1 -谷甾醇,2,3-didehydro GA70, β -谷甾醇,菜油甾醇等),红花 22 个(如 poriferast-5-en-3 β -ol,黄黄质,羽扇醇棕榈酸酯,八氢番茄红素,黄芩素等),白芍 13 个(如芍药吉酮、芍药新苷、芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药苷元等),川芎 7 个(如 mandenol,杨梅酮,川芎啉,洋川芎醌,wallichilide 等),当归 2 个(β -谷甾醇、豆甾醇),熟地黄 2 个(谷甾醇、豆甾醇)。

由于中药发挥药效作用的物质基础是化学成分的组合,中药中虽有众多成分,但只有被吸收入血的成分才能产生作用。王慧卓等^[47]利用 LC-MS/MS 提供的色谱信息及离子碎片信息,对大鼠灌胃桃红四物汤中入血成分进行分析鉴定。通过保留时间比对、离子碎片解析等综合分析,鉴定桃红四物汤中 6 个人血成分(梓醇、藜本内酯、阿魏酸、芍药苷、芍药内酯苷和苦杏仁苷)均为原型成分,入血成分可能为桃红四物汤体内直接作用的有效成分。

4.2 基于成分特有性的 Q-marker 预测分析 一个好的质量评价方法应具有对特定药材的针对性和专属性,以免“张冠李戴”“以假乱真”^[3]。

4.2.1 白芍成分的特有性分析 白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根,主要含有芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药内酯苷和儿茶素等单萜及其苷类、三萜类、多元酚类、黄酮类、鞣质类、多糖、挥发油等成分^[48]。单萜及其苷类、多元酚类是白芍的主要活性成分,具有多种药理作用,其中单萜及其苷类成分比较具有特征性^[49]。

4.2.2 熟地黄成分的特有性分析 熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 的新鲜或干燥块根的炮制加工品。现代药理学研究证实,熟地黄中主要活性成分为苷类和多糖类,其中环烯醚萜苷类成分包括梓醇、益母草苷、桃叶珊瑚苷、地黄苷 A ~ D 等;苯乙醇苷类成分包括毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等^[50]。研究发现环烯醚萜苷类化合物地黄苷 A 和地黄苷 D 在地黄的炮制加工过程中含量较为稳定^[51],且含量均较高,特征明显,说明选择地黄苷 A 和地黄苷 D 评价熟地黄的质量。

4.2.3 桃仁成分的特有性分析 桃仁为蔷薇科植物桃 *Prunus persica* 或山桃 *P. davidiana* 的干燥成熟种子。桃仁化学成分主要为脂肪酸类及苷类。苷类以苦杏仁苷、野樱苷(prunasin)等氰苷为主要有效成分。国内文献多以苦杏仁苷作为指标评价桃仁质量,但苦杏仁苷广泛存在于蔷薇科植物的种仁中,专属性不高^[52]。野樱苷较苦杏仁苷有较好的专属性,

但含量较低,而且对该化合物的提取方法及测量仪器要求较高。

4.2.4 红花成分的特有性分析 红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* 的干燥花,主要含黄酮类、脂肪酸、色素、酚酸、挥发油等活性成分^[53]。其中醌式查尔酮类化合物红花黄色素是其有效成分,醌式查耳酮为其他植物中较少见的成分,是红花发挥药理作用的物质基础^[54]。羟基红花黄色素 A 是红花黄色素中含量较高的成分且具有专属性。

4.2.5 川芎、当归成分的特有性分析 川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的干燥根茎。当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* 的干燥根。当归与川芎同为伞形科植物,化学成分重叠度高,特征性成分有待进一步研究。

4.3 基于成分与药效关联的 Q-marker 预测分析 质量控制的根本目的是对中药有效性的控制,因此,“有效”是 Q-marker 的核心要素。

4.3.1 活血化痰 刘立等^[55]评价桃红四物汤各分离部位对体外二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集及凝血酶活性的影响,探讨其效应物质基础。结果发现桃红四物汤醇沉沉淀部位、醇沉上清液部位及 20% ~ 30% 乙醇洗脱部位对 ADP 诱导的血小板聚集具有显著的抑制作用;水不溶部位、醇沉上清液部位及 40% ~ 70% 乙醇洗脱部位具有显著的抑制凝血酶活性的作用。采用 UPLC-Q-TOF-MS 对各分离部位进行定性分析鉴定,研究表明桃红四物汤中芳香酸类成分(如阿魏酸、咖啡酸、香豆酸、没食子酸等),苷类成分(如芍药苷、芍药内酯苷、地黄苷、苦杏仁苷等)以及苯酚类成分(如川芎内酯等)对体外 ADP 诱导血小板聚集及凝血酶活性有抑制作用,是其治疗血瘀证的主要效应物质基础。

4.3.2 调经镇痛 李鹏等^[56]分析了桃红四物汤抑制小鼠痛经有效部位的谱效关系,结果表明桃红四物汤脂肪酸类成分中亚油酸有显著的调经止痛作用,十八碳烯酸、花生酸、二十七烷对镇痛效果有一定的协同作用。刘立等^[57]整合生物效应评价表明,桃红四物汤用于痛经的主要效应部位群是水溶性小分子部位经大孔树脂吸附后乙醇梯度洗脱得到的 30% ~ 50% 乙醇活性部分,对其主要效应成分进行分析,推测芍药苷、阿魏酸、芍药内酯苷、洋川芎内酯 H 以及洋川芎内酯 I 可能是物质基础。现代药理学研究还证明氧自由基改变与血瘀证痛经的发生密切相关,研究发现一系列芳香酸及苷类成分是桃红四物汤抗氧化的主要效应物质基础,具体分别为苦杏

仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、香豆酸、阿魏酸、苯甲酸^[58]。

4.3.3 促进骨折愈合 谈立明^[59]采用组织形态、免疫组化等技术手段进行骨痂指标检测,以骨痂组织形态学、骨痂微血管形态、骨痂组织内蛋白定量酶联为检测指标,并进行统计分析。结果显示,桃红四物汤各有效生物活性部位在促进骨折愈合过程中起主要作用的是总生物碱,其次是总苷类。熊辉等^[60]探讨有效成分之间是否存在交互作用,发现主要有效成分总生物碱与次要有效成分总苷之间存在交互作用。

4.3.4 其他 李双双^[61]结合体内外实验研究发现桃红四物汤发挥神经元保护作用的物质基础可能为阿魏酸、苦杏仁苷、梓醇、羟基红花黄色素 A 和芍药苷。

综合文献研究可知,苦杏仁苷、阿魏酸、芍药内酯苷、芍药苷、梓醇、川芎内酯、羟基红花黄色素 A 在桃红四物汤临床疾病治疗过程中起到了主要作用。

4.4 基于复方配伍环境的 Q-marker 的预测分析 有学者对比研究基本方四物汤、衍化方桃红四物汤用于妇科血瘀证的作用^[18]。结果发现四物汤对急性血瘀模型大鼠各项指标的作用强度不是很明显,但桃红四物汤可降低急性血瘀模型大鼠的全血黏度、延长其凝血时间,说明桃红四物汤改善血液流变学作用与其配伍桃仁-红花药对后有较强的活血作用有关。药对是连接单味中药与方剂的桥梁,基于绝大多数药物在动物体内起作用必须被吸收进入血液这一原理,杨凯麟等^[62]采用 OB 和 Caco-2 渗透性 2 个参数来筛选桃仁-红花药对的化合物,结果共获取了 17 个成分,其中红花 4 个,桃仁 13 个。其中红花的成分为红花素(醌式红花苷),6-羟基山柰酚,

山柰酚以及槲皮素;而桃仁的成分为 α_1 -谷甾醇,2,3-二脱氢 GA70, GA119, GA120, GA121-isolactone, GA122, GA122-isolactone, 赤霉素 A44, 赤霉素 7, 杨属灵, 常春藤苷元, β -谷甾醇以及菜油甾醇。化学成分-潜在靶点网络的分析结果显示,各组分化合物中红花素(154 个边),槲皮素(145 个边),山柰酚(143 个边),杨属灵(141 个边)连接的潜在靶点最多,推测可能是桃仁-红花药对干预血瘀证的主要成分或者核心成分。

4.5 基于成分可测性的 Q-marker 预测分析 2015 年版《中国药典》规定的桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎含量测定的成分有苦杏仁苷、芍药苷、阿魏酸、羟基红花黄色素 A 和毛蕊花糖苷^[63]。李双双等^[5]建立了桃红四物汤 RP-HPLC 多指标成分含量测定的方法,在同一色谱条件下同时测定了 9 种水溶性成分,该方法快速、准确、回收率高,可用于桃红四物汤的质量控制;结果发现桃红四物汤中苦杏仁苷、芍药苷、羟基红花黄色素 A 等含量较高,可测性强。王雅丽等^[64]对桃红四物汤进行指纹图谱研究,确定了 22 个共有峰。通过与全方各单味药煎剂及相应的阴性样品的指纹图谱进行比对,归属了各共有峰的来源。经与对照品比对,共指认了 5 个色谱峰,分别为没食子酸,5-羟甲基糠醛,羟基红花黄色素 A,芍药苷以及阿魏酸。

在 Q-marker 预测分析中,笔者注意到桃红四物汤中部分成分虽既具有专属性又具有活性,但由于含量较低或成分复杂较难分离,需要新的检测方式或技术支撑。综上所述,阿魏酸、芍药苷、苦杏仁苷、芍药内酯苷、梓醇、没食子酸、羟基红花黄色素 A 与桃红四物汤有效性密切相关,专属性好、可测性强、便于质量控制,可作为桃红四物汤的 Q-marker,具体信息见表 1 和图 2。

表 1 桃红四物汤的质量标志物信息

Table 1 Information of quality markers of Taohong Siwutang

化学名	分子式	CAS	相对分子质量	来源
阿魏酸 ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	1135-24-6	194.186	川芎、当归
芍药苷 paeoniflorin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	23180-57-6	480.466	白芍
苦杏仁苷 amygdalin	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	29883-15-6	457.432	桃仁
芍药内酯苷 albiflorin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	39011-90-0	480.466	白芍
羟基红花黄色素 A hydroxysafflor yellow A	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₆	78281-02-4	612.537	红花
梓醇 catalpol	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	2415-24-9	362.331	熟地黄
没食子酸 gallic acid	C ₇ H ₆ O ₅	149-91-7	170.120	白芍、川芎、当归

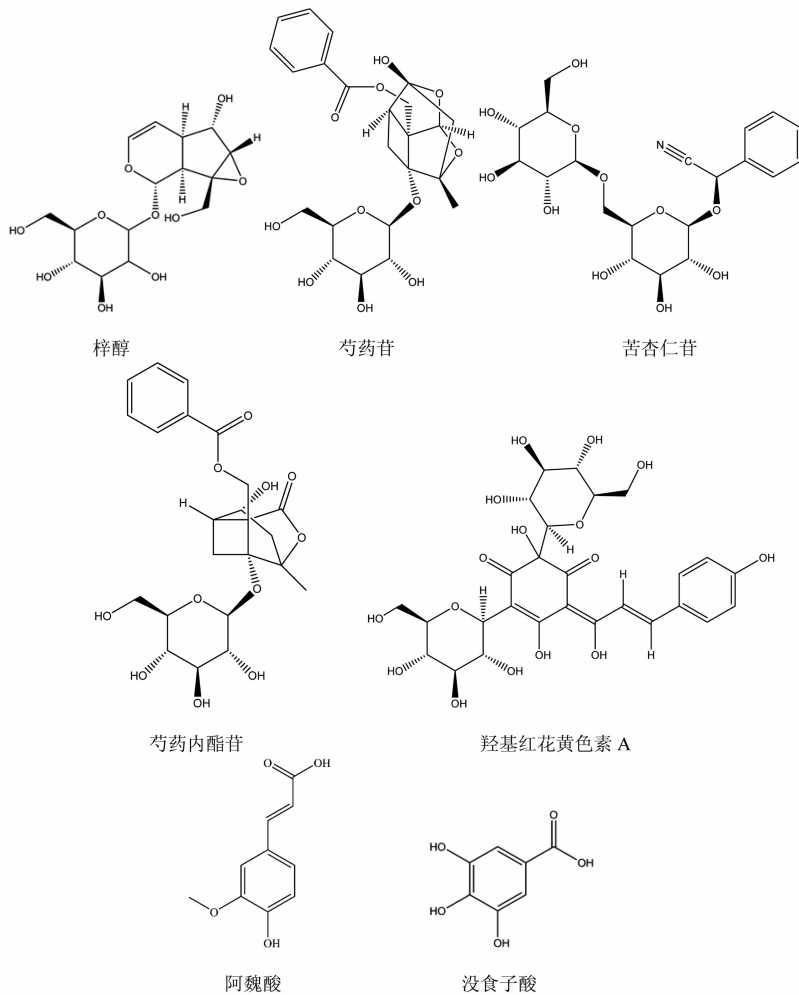


图 2 桃红四物汤质量标志物分子结构信息

Fig. 2 Molecular structure information of quality markers of Taohong Siwutang

5 结语

质量控制是复方制剂临床用药安全有效的保障。基于其传递与溯源的属性,以有效性为核心,可测性和特有性为条件,结合复方中药配伍关系,遴选确认的中药 Q-marker,可用于经典名方桃红四物汤的质量控制。以 Q-marker 为指标,根据药材、饮片、中间体、对应实物的量值传递进行桃红四物汤全程质量控制并创建该方的质量可溯源体系,进而为该经典名方的开发提供参考,见图 3。

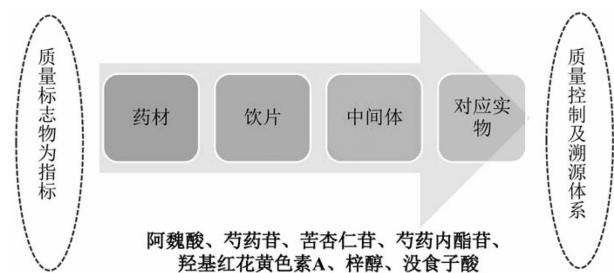


图 3 桃红四物汤质量控制研究路径示意

Fig. 3 Research approach of quality control of Taohong Siwutang

[参考文献]

- [1] 清·吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980:13.
- [2] 刘立, 段金焱, 宿树兰, 等. 用于妇科血瘀证痛经的四物汤类方——桃红四物汤的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 814-821.
- [3] 许海玉, 侯文彬, 李珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 1-8.
- [4] 张强, 李祥, 陈建伟. 桃红四物汤水溶性部位的化学成分研究[J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(3): 43-44.
- [5] 李双双, 李双, 杨建明, 等. RP-HPLC 法测定桃红四物汤提取物中 9 种水溶性活性成分的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 364-367.
- [6] 刘晓河, 梁惠花, 郭春燕, 等. 桃红四物汤中多糖的提取及含量测定[J]. 张家口医学院学报, 2003, 20(1): 11-13.

- [7] 李鹏,李祥,陈建伟. 桃红四物汤醇提部位化学成分研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(4): 286-288.
- [8] 居一春,武露凌,李祥,等. 桃红四物汤挥发油化学成分GC/MS联用分析[J]. 医药导报, 2008, 27(4): 374-376.
- [9] 李双双,郭春燕. 桃红四物汤化学成分及药理作用研究进展[J]. 神经药理学报, 2016, 6(4): 42-49.
- [10] 韩岚,彭代银,许钊,等. 桃红四物汤抗血栓形成作用研究[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(1): 47-49.
- [11] 韩岚,许钊,章小兵,等. 桃红四物汤活血化瘀作用的实验研究[J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(1): 36-38.
- [12] 金翔,时乐,汪珊珊,等. 桃红四物汤不同提取部位对血虚血瘀模型大鼠微循环的影响[J]. 安徽医药, 2010, 14(4): 387-389.
- [13] 韩岚,彭代银,许钊,等. 桃红四物汤抗血小板活化作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2609-2612.
- [14] 蓝培桂,邓凤娟,麦辉. 探讨桃红四物汤类活血化瘀类中药对外伤患者凝血功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(5): 151-153.
- [15] 刘冬,谭秦莉,李玉宝,等. 桃红四物汤治疗原发性痛经实验研究[J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(2): 46-48.
- [16] Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(2): 428-441.
- [17] SUN M F, HUANG H C, LIN S C, et al. Evaluation of nitric oxide and homocysteine levels in primary dysmenorrheal women in Taiwan [J]. *Life Sci*, 2005, 76(17): 2005-2009.
- [18] 刘立,段金廛,刘培,等. 桃红四物汤及配伍药对桃仁-红花与四物汤用于原发性痛经作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 2-6.
- [19] 曾展鹏,王海彬,黄枫,等. 桃红四物汤对骨痂“成骨-破骨细胞共育系”中蛋白的影响[J]. 中药材, 2012, 35(3): 456-461.
- [20] Ai-Aql Z S, Alagl A S, Graves D T, et al. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis [J]. *J Dent Res*, 2008, 87(2): 107-118.
- [21] 符积勤,周利民. 加味桃红四物汤对闭合性胫腓骨干骨折早期患者 IL-1、IL-6、TNF- α 及血液流变学的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(16): 68-70.
- [22] 吴震. 桃红四物汤通过 TGF- β 信号通路干预小鼠早期骨折愈合的实验研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2017.
- [23] YIN D K, LIU Z Q, PENG D Y, et al. Serum containing Tao-Hong-Si-Wu decoction induces human endothelial cell VEGF production via PI3K/Akt-eNOS signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/195158.
- [24] 季兆洁,韩岚,彭代银,等. 桃红四物汤对早期闭合性骨折祛瘀生新作用的初步探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 125-129.
- [25] LI S S, CHEN Z C, ZHANG C H. Effect of Tao-Hong-Si-Wu-Tang, a traditional Chinese herbal medicine formula, on physical fatigue in mice [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(1): 60-65.
- [26] HAN L, JI Z J, CHEN W D, et al. Protective effects of Tao-Hong-Si-Wu decoction on memory impairment and hippocampal damage in animal model of vascular dementia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/195835.
- [27] 李莉. 桃红四物汤降低脑缺血-再灌注损伤及信号通路研究[D]. 重庆:西南大学, 2015.
- [28] 王康峰,邱振刚. 桃红四物汤[M]. 北京:中国中医药出版社, 2005: 3-6.
- [29] 余映萍,刘章凯,葛芳. 桃红四物汤配合针灸治疗痛经的疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(4): 529-530.
- [30] 窦晓燕. 桃红四物汤治疗月经病血瘀证的临床及实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.
- [31] 刘晓玲. 针药结合治疗气滞血瘀型输卵管炎性阻塞性不孕症的临床疗效观察[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2016.
- [32] 冯丽元. 桃红四物汤加减预防妇科术后下肢深静脉血栓的疗效研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [33] 王艳红. 桃红四物汤对行新辅助化疗乳腺癌患者生存质量的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.
- [34] 刘艳骄. 血瘀可以致病,化瘀可解失眠——王清任活血化瘀治疗睡眠障碍的特色[J]. 内蒙古中医药, 2002, 21(5): 31-32.
- [35] 于世良,史忠文. 中医名方精释[M]. 北京:中医古籍出版社, 1993: 129.
- [36] 陈波. 桃红四物汤加减对气滞血瘀型冠脉痉挛性心绞痛的临床观察及对 ET-1 的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2013.
- [37] 杨利中,冯欢欢. 近五年桃红四物汤在骨科应用的文献计量学研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20): 91-92.
- [38] 田俊. 加味桃红四物汤治疗中重度(痰瘀互结型)痤疮的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [39] 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, 2017.

- 2016,47(9):1443-1457.
- [40] 高昕,孙文军,岐琳,等.基于超高效液相色谱-电喷雾-飞行时间质谱的川芎化学成分的快速分析[J].西北药学杂志,2018,33(6):711-715.
- [41] 吴燕燕,王璐,刘广学,等.当归主要成分的液质联用鉴定及不同药用部分的比较[J].中国药学:英文版,2014,23(6):393-402.
- [42] LI S L, SONG J Z, Choi F F, et al. Chemical profiling of Radix Paeoniae evaluated by ultra-performance liquid chromatography/photo-diode-array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009,49(2):253-266.
- [43] 张波泳,江振作,王跃飞,等.UPLC/ESI-Q-TOF MS法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分[J].中成药,2016,38(5):1104-1108.
- [44] 陈晓燕.桃仁、桑叶化学成分及生物活性研究[D].北京:北京协和医学院,2014.
- [45] 艾尔肯·图尔荪.红花和橡果化学成分研究[D].阿拉尔:塔里木大学,2017.
- [46] 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, 2015, 5:15290.
- [47] 王慧卓,彭代银,陈卫东,等.LC-MS/MS鉴定大鼠血浆中桃红四物汤有效成分[J].安徽中医药大学学报,2017,36(3):69-73.
- [48] 李岩.白芍及其化学成分的药理研究进展[J].职业与健康,2015,31(15):2153-2156.
- [49] 张莉野,田成旺,刘素香,等.桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J].中草药,2019,50(2):265-272.
- [50] 张留记,王建霞,屠万倩,等.生地黄与熟地黄中5个苷类成分和总多糖的含量比较[J].天然产物研究与开发,2019(4):566-571.
- [51] 李更生,刘明,王慧森,等.生地黄与熟地黄中地黄苷A、D的比较分析[J].中成药,2008,30(1):93-96.
- [52] 许筱凰,李婷,王一涛,等.桃仁的研究进展[J].中草药,2015,46(17):2649-2655.
- [53] 陈梦,赵丕文,孙艳玲,等.红花及其主要成分的药理作用研究进展[J].环球中医药,2012,5(7):556-560.
- [54] 扈晓佳,殷莎,袁婷婷,等.红花的化学成分及其药理活性研究进展[J].药学实践杂志,2013,31(3):161-168,197.
- [55] 刘立,段金焱,宿树兰,等.桃红四物汤各分离部位对体外ADP诱导血小板聚集、凝血酶活性的影响及效应物质基础研究[J].中国中药杂志,2016,41(4):716-721.
- [56] 李鹏,李祥,陈建伟,等.桃红四物汤干预痛经模型小鼠有效部位的谱效关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):144-149.
- [57] 刘立,段金焱,华永庆,等.桃红四物汤用于原发性痛经的整合效应评价研究[J].中国中药杂志,2012,37(21):3275-3281.
- [58] 刘立,段金焱,唐于平,等.桃红四物汤抗氧化效应物质基础研究[J].中国中药杂志,2011,36(12):1591-1595.
- [59] 谈立明.桃红四物汤有效部位干预骨痂微血管新生主次作用的实验研究[D].长沙:湖南中医药大学,2007.
- [60] 熊辉,李前,谈立明,等.桃红四物汤有效成分的交互作用及其对血清VEGF浓度的影响[J].中医正骨,2011,23(2):3-6.
- [61] 李双双.桃红四物汤对鱼藤酮诱导SH-SY5Y细胞损伤的保护作用及其机制研究[D].张家口:河北北方学院,2017.
- [62] 杨凯麟,曾柳庭,葛安琪,等.基于网络药理学探讨桃仁-红花药对活血化瘀的分子机制[J].世界科学技术—中医药现代化,2018,20(12):2208-2216.
- [63] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:40-277.
- [64] 王雅丽,吴德玲,张伟,等.不同提取方法的桃红四物汤特征图谱研究[J].云南中医学院学报,2017,40(3):73-77,93.

[责任编辑 刘德文]