

古代经典名方温胆汤的研究进展及质量标志物的预测分析^{*}

王家豪¹, 花海兵², 薛 昊¹, 陈仁寿^{1,3**}

(1. 南京中医药大学中医药文献研究院 南京 210023; 2. 南京中医药大学江阴附属医院 江阴 214400;
3. 江苏省经典名方工程研究中心 南京 210023)

摘 要:经典名方温胆汤首载于南北朝姚僧垣《集验方》,是中医临床应用经久不衰的方剂。近年首批入选《古代经典名方目录(第一批)》,亦是《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》首先公布的25首方剂之一。本文总结了温胆汤的研究进展,认为温胆汤主要有降脂、降血压、抗炎、抗精神分裂等方面的作用,现代临床应用广泛,以神经、心血管、消化、内分泌系统疾病为主,中医临床应用则凡以痰瘀为辨证要点,均可以温胆汤为基础酌情加減合方以治之。同时参考2016年刘昌孝院士提出的中药质量标志物(Q-marker)核心质量概念,基于其“五原则”,对温胆汤的质量标志物进行预测分析,最终确定温胆汤的质量标志物为 β -谷甾醇、琥珀酸、槲皮素、苜蓿素、木犀草素、柚皮苷、川陈皮素、橙皮苷、柚皮素、6-姜酚、甘草苷、甘草次酸,共计12种。

关键词:温胆汤 质量标志物 药理作用 临床应用 研究进展

doi: 10.11842/wst.20230302003 中图分类号: R289.5 文献标识码: A

温胆汤首出南北朝姚僧垣《集验方》,后相继被《备急千金要方》《外台秘要》等著作收录,《备急千金要方》为现存最早收录温胆汤的中医文献。根据最新发布的《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》(以下简称《信息表》),温胆汤取《备急千金要方》版本,组成为半夏、竹茹、枳实、陈皮、生姜、甘草,功效为理气化痰,和胃利胆,主治胆胃不和,胆郁痰扰证,症见胆怯易惊,虚烦不眠,惊悸多梦;或呕恶、呃逆、口苦、眩晕。《信息表》的发布,进一步推动了古代经典名方的制剂开发过程,使之从文献考证阶段推进到了制剂开发阶段。

2016年刘昌孝院士提出了中药质量标志物(Q-marker)核心质量概念^[1],进一步加深了中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联性,并于2018年将质量标志物的概念运用到中药复方的质量评价体系中^[2]。本团队前期基于文献计量学对温胆汤的关

键信息进行考证^[3],有一定研究基础,故基于此总结温胆汤的现代研究进展并对其质量标志物进行预测分析,以期推动温胆汤的成方制剂研究。

1 温胆汤化学成分分析

1.1 单味药材化学成分

半夏主要成分有^[4]生物碱类、有机酸类、氨基酸类、黄酮类等。崔美娜等^[5]通过超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS/MS)鉴定出半夏中101个化学成分,分别为7个生物碱类、5个氨基酸类、5个酰胺类、14个醇胺类、26个黄酮类、6个溶血磷脂酰胆碱类、14个脂肪酸甘油酯类、6个有机酸类、7个皂苷类及11个其他类型化合物。魏来等^[6]基于一测多评法,通过高效液相色谱法对半夏中的尿嘧

收稿日期:2023-03-02

修回日期:2024-02-19

^{*} 江苏省中医药管理局中医药科技发展计划专题研究项目(ZT202113):构建基于隐私安全人工智能技术的古代经典名方研究平台——以温胆汤“异病同治”的真实世界研究为例,负责人:花海兵。

^{**} 通讯作者:陈仁寿,研究员,主要研究方向:本草典籍与中医流派。

啉、次黄嘌呤2种碱基和尿苷、鸟苷、胸苷3种核苷进行含量测定。孙全等^[7]通过反相高效液相色谱法对半夏中草酸、柠檬酸、苹果酸、琥珀酸的含量进行测定。

竹茹主要成分有三萜类、黄酮类、糖类和内酯类等。林花等^[8]通过高效液相色谱法对竹茹中苜蓿素进行含量测定。张建友等^[9]通过硝酸铝-亚硝酸钠比色法、苯酚-硫酸法等方法对竹茹提取物中的总黄酮、总糖、蛋白质和内酯进行含量测定,并通过高效液相色谱法测定竹茹中的有机酸种类及其含量,发现胱氨酸与络氨酸含量较高。

枳实主要成分有黄酮类、生物碱类、香豆素类和挥发油类等,黄酮类^[10]以橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷和柚皮芸香苷为主。廖凤霞等^[11]通过气质联用法对枳实中挥发油成分进行分析,鉴定出15个以单萜类为主的化合物,其中以柠檬烯、芳樟醇含量较高。陆超颖等^[12]通过高效液相色谱法对枳实中辛弗林及黄酮类成分进行含量测定。曾祖平等^[13]通过高效液相色谱法对枳实中橙皮苷、柚皮苷含量进行测定。

陈皮主要成分有黄酮类、挥发油类、生物碱类与微量元素等。王文昌等^[14]通过超高效液相色谱法对陈皮中芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷和新橙皮苷进行含量测定。李峰庆等^[15]通过超高效液相色谱-质谱联用法对陈皮及其伪品中黄酮类成分进行鉴别,发现姜黄素、根皮类素、黄芩素类及其苷类是川陈皮特有成分。韩蔓等^[16]通过顶空固相微萃取-气相色谱-质谱联用法对陈皮生品及炮制品的挥发性成分进行提取分析,共鉴定出103种挥发性成分,其中烯类成分占比最大,又以 α -法尼烯为最。

生姜主要成分有挥发油、姜辣素、二芳基庚烷类和蛋白质、糖类等。万长江等^[17]通过高效液相色谱法对生姜中6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚的含量进行检测。王维皓等^[18]通过高效液相色谱法测定了生姜中6-姜酚的含量。

甘草主要成分有三萜类、黄酮类、香豆素类、生物碱类等。郎多勇等^[19]对不同产地甘草中黄酮类成分进行含量对比。陈蓉等^[20]通过高效液相色谱-电喷雾检测器法对甘草中多种糖类物质进行含量测定。汪洋等^[21]建立了甘草饮片的指纹图谱,并对甘草中主要成分如甘草苷、甘草酸等进行含量测定。

1.2 全方化学成分

中药复方的化学成分较之单味药物更加复杂,目

前已有学者对温胆汤成方化学成分进行实验研究。张琴等^[22]建立了温胆汤水煎液的指纹图谱,标定了25个共有峰,并通过对照品指认了11个峰,分别为甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、桔皮素、柚皮素、橙皮素、甜橙黄酮、3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮,其中柚皮苷、橙皮苷与新橙皮苷含量较高。许栋明等^[23]建立了通过反相高效液相色谱法测定温胆汤中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷和甘草酸的测定方法。李敏等^[24]通过高效液相色谱法对传统汤剂、现代汤剂及颗粒剂3种剂型温胆汤中6-姜辣素的含量进行测定。综合上述报道,可以推断温胆汤中的主要成分为柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草苷、甘草酸、6-姜辣素、芸香柚皮苷、川陈皮素、桔皮素、柚皮素、甜橙黄酮等。

2 温胆汤药理作用研究

温胆汤为治痰名方,理气化痰之功显著。现代医学认为中国传统医学的“痰湿”,与现代水液代谢异常、血脂代谢异常、炎症反应、免疫调节异常等有关^[25]。现代药理研究更多以温胆汤加减方为对象,对于温胆汤原方的药理研究相对较少,多从痰湿的现代认识角度出发,如降脂、降血压、抗炎等作用。

2.1 降脂作用

喻松仁等^[26]通过实验发现温胆汤可能通过调控脂肪细胞自噬的活性来改善脂肪组织的炎症状态,从而起到消除体内糖浊、脂浊、蛋白浊等的效果。王燕等^[27]通过实验发现温胆汤能够有效降低高脂血症大鼠总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平。武晓宇^[28]通过实验发现温胆汤能通过提高肝脏总脂解酶(LA)和脂蛋白酯酶(LPL)活性进而发挥其调脂作用。

2.2 降血压作用

众多研究表明温胆汤有降血压作用。杨小英等^[29]基于网络药理学发现温胆汤治疗高血压主要与肾素-血管紧张素系统、环磷酸鸟苷-蛋白激酶(cGMP-PKG)信号通路、钙离子信号通路、炎症通路有关。董红彦等^[30]构建温胆汤药材-活性成分-疾病-靶点可视化网络,研究温胆汤治疗高血压的分子作用机制,结果显示温胆汤主要通过干预雌激素受体1(ESR1)、雄激素受体(AR)等靶点发挥降压作用。

2.3 抗炎作用

李莉等^[31]通过实验发现可以降低剥夺睡眠小鼠血清及脑组织中的髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛

(MDA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平,降低脑组织中的核转录因子- κ B(NF- κ B)磷酸化水平,升高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、还原型谷胱甘肽(GSH),从而调节失眠小鼠体内的氧化应激与炎症水平。

2.4 抗精神分裂作用

众多临床实践与药理实验证明温胆汤具有抗精神分裂作用。张媛等^[32]通过实验证明温胆汤可以通过改善精神分裂症模型大鼠的刻板行为与共济失调,减轻前额叶皮层神经元细胞核固缩和溶解程度,上调miRNA-219、N-甲基-D-天冬氨酸受体2B(NR2B)、精神分裂症断裂基因1(DISC1)和钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶II γ (CaMK II γ)表达水平,以达到改善精神分裂样症状和防治精神分裂症的目的。徐义勇等^[33]通过实验发现温胆汤可能通过调节神经调节素1(NRG1)及其关键性受体ErbB4的蛋白和磷酸化表达,从而调控NRG1-ErbB4信号通路的功能,最终改善海马组织的超微结构,达到防治精神分裂症的目的。

2.5 其他作用

现代研究表明原发性高血压常伴有高同型半胱氨酸(Hcy)血症^[34],高Hcy可严重破坏血管内皮细胞^[35],加速血管异构,诱发心血管功能紊乱,导致心血管事件发生。吴蕾^[36]通过实验发现温胆汤可以通过下调内皮细胞中Hcy诱导的氧化应激水平,减轻P38MAPK/NF- κ B信号传导,以缓解内皮细胞的炎症损伤、恢复内皮细胞功能,间接达到抗动脉粥样硬化、抗血栓与降压等作用。

化学疗法最常见的不良反应是迟发性恶心与呕吐(CINV)^[37],陈权等^[38]通过实验发现温胆汤能够减少胃窦组织P物质(SP)的产生,从而阻断SP与神经激肽-1(NK-1)手型的结合,从而起到对CINV的防治作用。

温胆汤亦有抗抑郁作用。王默然等^[39]通过实验发现温胆汤能显著升高帕金森模型大鼠内侧前额叶皮层(mPFC)内多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)含量,说明温胆汤对mPFC内单胺神经递质具有调节作用,从而改善大鼠抑郁样行为。

此外,温胆汤还有^[40]抗胰岛素抵抗、保护胃黏膜、抗氧化等药理作用。

3 临床应用研究

在中国知网检索近3年(2019年10月20日-2022

年10月20日)温胆汤及其类方临床应用的相关报道,显示温胆汤临床常应用于神经系统、心血管系统、消化系统、内分泌系统、呼吸系统、眼耳鼻喉系统等系统疾病,具体参见表1。

温胆汤现代临床应用广泛,以神经系统疾病(113次,占比30.87%)、心血管系统(108次,占比29.51%)、消化系统(46次,占比12.57%)、内分泌系统(42次,占比11.48%)为主。其中神经系统疾病以失眠(36次)为主,主要证型为痰热证(20次),另外中风及其兼症(19次)、眩晕病(11次)、精神分裂症(10次)、抑郁症(6次)亦有报道;心血管系统疾病则以冠心病与高血压为主,消化系统疾病则以胃食管反流病、慢性胃炎居多,内分泌系统以糖尿病及其并发症为主。此外,温胆汤亦用于呼吸系统、眼耳鼻喉系统、泌尿生殖系统等。纵观其在各病种中的中医辨证,多以痰瘀为核心,如胆郁痰扰、痰热壅盛、痰瘀阻窍、痰热郁结等,可见温胆汤的现代应用已在古代认识基础上加以发挥,凡以痰瘀为辨证要点,均可以温胆汤为基础酌情加减合方加以治之。

4 温胆汤质量标志物预测分析

质量标志物的预测分析^[41]应基于“质量传递与溯源”“成分特有性”“成分有效性”“复方配伍环境”“成分可测性”5个原则展开。中药的化学成分随着产业全过程的加工处理以及体内传输与代谢会有明显变化,因此质量标志物的确立应围绕中药形成的全过程,即基于“质量传递与溯源”建立质量控制体系;不同中药的化学成分不尽相同,不同中药的特有性成分亦是质量考量的重点;中药的药性与药效通过中药的化学物质基础作用于人体体现,对中药有效性的质量控制需要对中药物质基础的作用展开研究;中药讲究复方配伍,相同中药在不同处方中的作用和物质基础也不尽相同,因此对中药的质量控制需要考虑复方配伍影响;中药化学成分复杂,在基于上述4原则的同时亦需考虑成分的可测性。故本文基于上述原则,对温胆汤的质量标志物展开预测分析,具体研究路径见图1。

4.1 基于质量传递与溯源的质量标志物预测分析

笔者通过中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine System Pharmacology, TCMSP),检索温胆汤中半夏、枳实、陈皮、生姜、甘草5味药物(竹茹

表1 温胆汤现代临床病证应用

系统名称(频数/次)	病证应用(频数/次)
神经系统疾病(113)	精神分裂症(10)、小儿抽动秽语综合征(1)、儿童多发性抽动症(5)、儿童多动症(1)、焦虑症(2)、胆郁痰扰型广泛性焦虑障碍(2)、失眠(8)、痰热证失眠(20)、心胆气虚证不寐(2)、肝郁痰阻型失眠(3)、痰热壅盛型中风中经络(1)、特发性面神经炎(1)、创伤后应激障碍(1)、惊恐伤神型小儿夜啼(2)、双相情感障碍躁狂发作(1)、痰阻血瘀证血管性痴呆(2)、脑卒中继发性癫痫(1)、脑卒中睡眠障碍(6)、眩晕病(11)、抑郁症(6)、偏头痛(2)、中风恢复期(2)、缺血性中风恢复期(1)、脑卒中后抑郁伴焦虑(6)、脑梗死恢复期伴抑郁(4)、老年女性抑郁障碍(1)、中风偏瘫(1)、帕金森病(1)、帕金森病睡眠障碍(1)、脑梗(1)、植物神经紊乱(1)、癫痫(1)、大脑脚幻觉(1)、失眠伴抑郁(1)、中风后肢体运动功能障碍(1)、周围性面瘫(1)、急性脑梗死后吞咽困难(1)
心血管系统(108)	心绞痛(2)、冠心病心绞痛(9)、不稳定型心绞痛(2)、稳定型心绞痛(4)、痰瘀阻窍型眩晕(1)、高血压(30)、高血压伴焦虑(1)、高血压胰岛素抵抗(2)、高血压合并高脂血(8)、高血压伴眩晕(14)、痰火扰心型心悸(2)、老年高血压病合并抑郁(1)、高龄脑血管病伴睡眠障碍(1)、高血压合并肝郁痰火型失眠(1)、高血压合并失眠(2)、冠心病合并失眠(1)、冠心病合并焦虑(1)、冠心病伴抑郁焦虑(4)、稳定性冠心病(3)、冠心病术后(6)、冠心病室性期前收缩(4)、痰火扰心证快速型心律失常(1)、痰火扰心型室性早搏(1)、动脉粥样硬化(1)、胸痹心痛(1)、阵发性心房颤动(1)、急性心肌梗死后心衰(1)、高血压颈动脉硬化(1)、肺源性心脏病(1)、高血压合并头痛(1)
消化系统疾病(46)	慢性肝炎胁痛(1)、小儿功能性便秘(1)、小儿功能性腹痛(1)、儿童腹泻型肠易激综合征(1)、肝旺脾虚证小儿厌食(2)、慢性萎缩性胃炎(4)、痰瘀阻络证慢性萎缩性胃炎(1)、反流性咽喉病(2)、高脂血症急性胰腺炎(1)、胃食管反流病(5)、十二指肠溃疡(1)、慢性乙型肝炎(1)、慢性乙型肝炎肝纤维化(2)、慢性胃炎(5)、浅表性胃炎(2)、非糜烂性胃食管反流合并焦虑抑郁(2)、慢传输型便秘(1)、功能性消化不良餐后综合征(1)、消化性溃疡(1)、痞满(2)、幽门螺杆菌相关性胃炎(4)、慢性胆囊炎(2)、肛肠术后便秘(1)、非酒精性脂肪肝病(1)、乙型肝炎肝硬化合并腹水(1)
内分泌系统(42)	2型糖尿病(15)、2型糖尿病伴心血管危险(1)、糖尿病周围神经病变(1)、代谢综合征(6)、糖尿病胃轻瘫(6)、糖尿病自主神经功能紊乱(1)、代谢综合征伴早期肾损伤(1)、糖尿病肾病(1)、单纯性肥胖(3)、甲状腺结节(1)、痛风性肾病(1)、小儿汗证虚寒夹杂型(1)、糖尿病足(1)、高脂血症(1)、糖尿病伴不寐(1)、甲状腺功能亢进(1)
呼吸系统(17)	肺炎支原体感染后慢性咳嗽(1)、小儿肥胖型哮喘(1)、儿童肺炎(2)、痰热壅肺证呼吸衰竭(1)、儿童上气道咳嗽综合征(1)、慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证(1)、慢性阻塞性肺疾病伴失眠(1)、慢性阻塞性肺疾病伴焦虑抑郁(1)、社区获得性肺炎(1)、小儿支气管炎(2)、急性重症肺炎(1)、睡眠呼吸暂停低通气综合征(1)、小儿支原体肺炎(1)、甲状腺术后咳嗽咳痰(1)、急性咳嗽(1)
眼耳鼻喉系统(12)	食积化热型扁桃体炎(1)、湿热上犯型老年性黄斑变性(1)、痰热蕴结型慢喉痹(1)、儿童变应性鼻炎(2)、睑板腺的功能障碍性干眼症(1)、低频下降型突发性耳聋(1)、舌痛(1)、小儿复发性口腔溃疡(1)、脾胃湿热型口臭(1)、眼痛(1)、儿童腺样体肥大(1)
泌尿生殖系统(8)	继发性肾脏病(1)、肾虚湿热型儿童神经性尿频(2)、小儿遗尿症(2)、慢性肾炎合并失眠(1)、慢性肾脏病3-4期代谢性酸中毒(1)、慢性肾小球肾炎(1)
妇科系统(8)	经前期综合征(1)、围绝经期综合征(1)、围绝经期失眠症(2)、复发性流产(1)、多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗(1)、痰湿肥胖型多囊卵巢综合征(1)、多囊卵巢综合征排卵障碍(1)
肿瘤系统(4)	肿瘤术后(1)、恶性肿瘤伴广泛性焦虑(1)、痰湿凝结型胃癌(2)
皮肤系统(3)	白癜风(1)、痤疮(1)、痰热郁结型寻常性痤疮(1)
男科系统(3)	早泄(2)、男性功能障碍(1)
肌肉骨骼系统及结缔组织(2)	颈椎病(1)、激素性股骨头坏死(1)

数据库未收录),共计789个化学成分,其中半夏116个、枳实65个、陈皮63个、生姜265个、甘草280个;通过口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,筛选出活性成分137个,其中半夏13个,包括生物碱、葡萄糖苷和脂肪酸等;枳实22个,包括黄酮、香豆素和生物碱等;陈皮5个,包括黄酮、生物碱和挥发油等;生姜5个,包括四环三萜、姜辣素等;甘草92个,包括甘草多糖、甘草甜素和黄酮类等。通过中医药整合药理学研究

平台(Integrative Pharmacology-based Research Platform of Traditional Chinese Medicine, TCMIP)检索竹茹,得到5个化学成分。Wang等^[42]通过超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱技术(UHPLC/Q-TOF-MS)鉴定出温胆汤6味药材中的142种化学成分,包括85种黄酮类、27种三萜类、10种生物碱类、9种香豆素类、8种刺激性植物化学物质及3种其他化合物。上述142种化学成分,63种来自甘草,主要为黄酮类和三萜

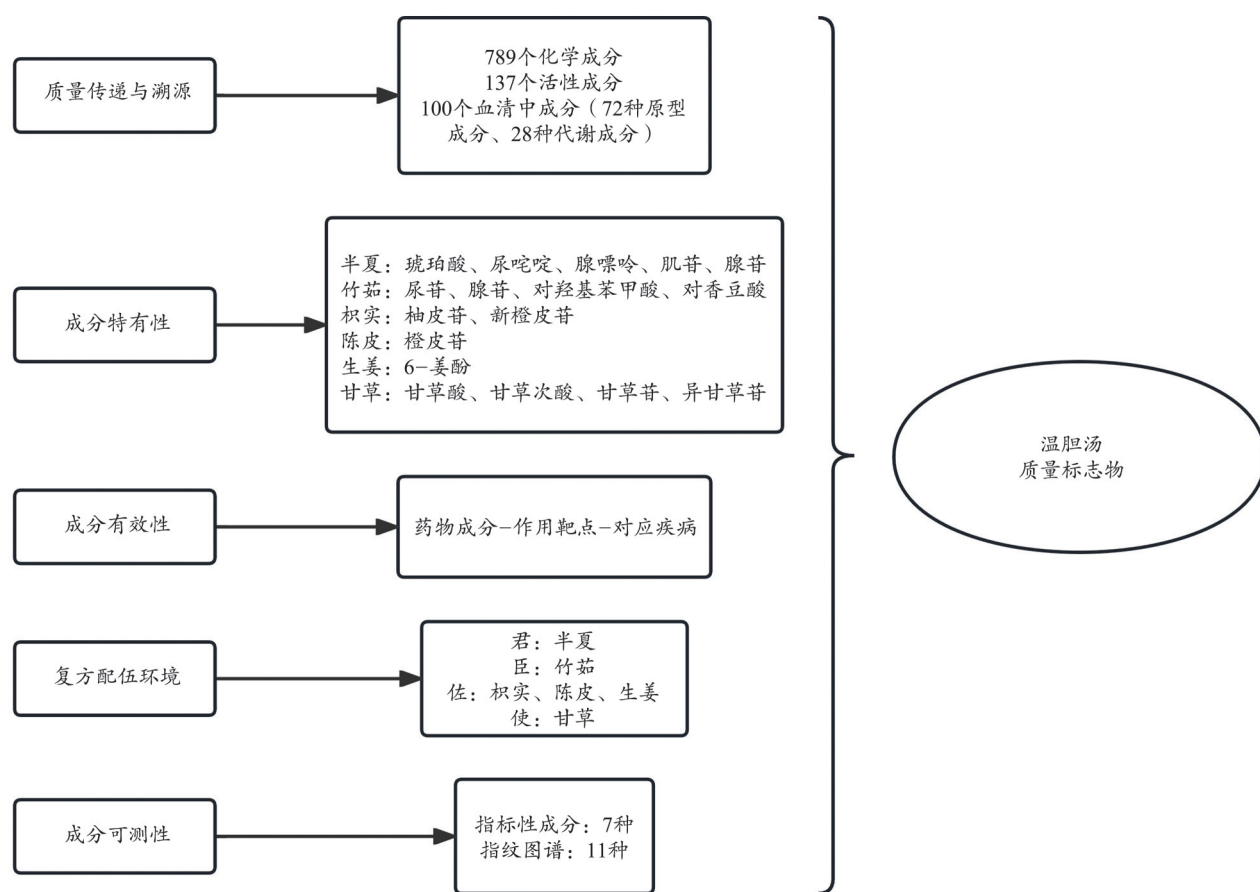


图1 基于“五原则”分析温胆汤质量标志物研究路径

类;58种来自枳实,主要为黄酮类、三萜类、生物碱类和香豆素类;45种来自陈皮,主要为黄酮类和生物碱类;10种来自半夏、9种来自生姜、7种来自竹茹,并指出在温胆汤今后的有效成分研究中,黄酮类成分应予以重视。

药物进入人体后会经过入血、代谢、分布并产生生物效应的过程,因此通过研究温胆汤血清中化学成分可以阐明其体内药效物质基础,通过分析其效应成分从而确定质量标志物。马蕾等^[43]通过超高效液相色谱-四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱法(UPLC-QE-Orbitrap-MS)分析鉴定温胆汤灌胃给药后的入血成分。实验结果显示大鼠经温胆汤灌胃后,血浆中含有72种原型成分,包括29种黄酮类、19种有机酸类、13种苯丙素类(大多为香豆素类)、6种三萜类、4种氨基酸类和1种生物碱类化学成分;含有28种代谢产物,代谢途径主要有还原反应、羟基化、葡萄糖醛酸化和去甲基化等。实验并准确鉴定出包括甘草次酸、柚皮苷、阿魏酸、柚皮素、橙皮苷等11种血浆中成分。

上述研究表明,温胆汤中陈皮与枳实含有的黄酮类、生物碱类,甘草含有的三萜类、生物碱类等成分可纳入温胆汤质量标志物。

4.2 基于特有性的质量标志物预测分析

4.2.1 半夏成分的特有性分析

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,主要化学成分为生物碱类、有机酸类、氨基酸类、苯丙素类等,其中琥珀酸、尿嘧啶、腺嘌呤、肌苷和腺苷在半夏诸多化学成分中较具有特征性^[44],可作为特有成分。

4.2.2 竹茹成分的特有性分析

竹茹为禾本科植物青秆竹 *Bambusa tuldoidea* Munro、大头典竹 *Sinocalamus beecheyanus* (Munro) McClure var. *Pubescens* P.F.Li或淡竹 *Phyllostachys nigra* (Lodd.) Munro var. *henonis* (Mitf.) Stapf ex Rendle 的茎秆的干燥中间层。目前对于竹茹的化学成分未有深度报道,周冰倩等^[45]建立了23批竹茹药材指纹图谱,并对其做主成分分析及因子分析,指出尿苷、腺苷、对羟

基苯甲酸和对香豆酸对竹茹药材质量的影响较大,可作为竹茹的特有性成分。

4.2.3 枳实、陈皮成分的特有性分析

枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *Citrus sinensis* Osbeck 的干燥幼果,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,两者均为芸香科柑橘属中药,在功效与化学成分上有相似之处,因此找出两者化学成分及其含量的区别点,即可对其特有性成分进行分析。研究表明,虽然陈皮与枳实均含有橙皮苷,然而陈皮中橙皮苷含量远高于枳实,故从特有性角度出发,橙皮苷作为陈皮的特有性成分更为恰当^[46]。枳实中含有的柚皮苷、新橙皮苷含量亦远高于陈皮,故柚皮苷、新橙皮苷可作为枳实的特有性成分。

4.2.4 生姜成分的特有性分析

生姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎,主要成分有挥发油、姜辣素、二芳基庚烷类和蛋白质、糖类等。研究表明,姜属含有同科山姜属、豆蔻属、姜黄属中药中不含有的姜辣素成分,且生姜中6-姜酚含量最高并显示出最高的生物活性,因此6-姜酚可以作为生姜的特有性成分^[47]。

4.2.5 甘草成分的特有性分析

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,主要成分有三萜类、黄酮类、多糖类、香豆素类等。目前普遍认为三萜皂苷与黄酮类成分是甘草的特征性成分,其中甘草酸、甘草次酸、甘草苷、异甘草苷可作为甘草的特有性成分^[48]。

4.3 基于有效性的质量标志物预测分析

温胆汤方中半夏^[49]燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,具有抗胃溃疡、抗氧化、抗癫痫等药理作用;竹茹^[50]清热化痰、除烦止呕,具有抗白色葡萄球菌、大肠杆菌以及抑制cAMP磷酸二酯酶活性的作用;枳实^[51]破气消积、化痰散痞,具有抗氧化、兴奋平滑肌、镇痛和中枢抑制等药理作用;陈皮^[52]理气健脾、燥湿化痰,具有抗炎、抗癌、抗氧化、降血脂等药理作用;生姜^[47]温中止呕、化痰止咳,具有抗菌、抗炎镇痛、抗氧化、抗糖尿病以及治疗心脑血管系统疾病等作用;甘草^[48]补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛,具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫、抗纤维化等药理作用。

组方中6味药物的配伍组合,使温胆汤具有降血

压、降血脂、抗精神分裂等作用,临床常用于神经系统、心脑血管系统等疾病,因此上述药理作用的化学物质基础亦应作为质量标志物预测分析的考量对象。高喜梅等^[53]通过比较温胆汤及方中各味药的作用机制,指出陈皮、枳实、甘草中的黄酮类成分能够实现温胆汤抗抑郁、抗失眠的作用;半夏中的生物碱、蛋白质与生姜中的姜辣素、姜黄素能够提高神经细胞的抗氧化能力,减轻神经细胞损伤。祁祥等^[54]构建了温胆汤成分-靶点-疾病网络,对温胆汤治疗冠心病合并抑郁进行研究,提示枳实中的木犀草素、陈皮与枳实中的川陈皮素、半夏中的黄芩苷是温胆汤干预冠心病合并抑郁的核心成分。杨阳等^[55]构建了温胆汤药物活性成分-核心靶点网络以及蛋白相互作用网络(PPI),以研究温胆汤治疗哮喘的作用机制,结果显示木犀草素、 β -谷甾醇、柚皮素、豆甾醇与相关基因关联较多,是温胆汤治疗哮喘的主要化合物。李人亮等^[56]构建了温胆汤成分-靶点-疾病网络,并通过拓扑分析和MCC算法,筛选出温胆汤治疗高血压的10个关键活性成分,分别为槲皮素、柚皮素、山奈酚、木犀草素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、刺芒柄花素、三羟黄酮、异鼠李素和10-二甲氧基紫檀烷。

上述研究表明,温胆汤中的黄酮类成分如槲皮素、柚皮素、木犀草素、川陈皮素以及 β -谷甾醇可纳入温胆汤质量标志物的候选物质。

4.4 基于复方配伍环境的质量标志物预测分析

温胆汤方义首见于明代吴昆《医方考》,其后诸多医家对温胆汤方义加以发挥,本团队对温胆汤方义相关古代文献进行考证^[3],认为温胆汤之功主在恢复胆腑自身功能,化痰理气是温胆汤主要功效,方中半夏燥湿化痰之力雄厚,故为君药;竹茹长于化痰并有清郁热之功,为臣药;陈皮、枳实合用以理气化痰,生姜温中化痰之余亦解半夏之毒,三者为佐药;甘草和胃健脾以运中州,为使药。六药合用主以化痰,辅以行气,则胆腑功能方可如常。现代研究显示陈皮与半夏合煎能够增加橙皮苷的含量^[57];生姜中姜辣素对半夏中毒针晶和凝集素蛋白刺激巨噬细胞导致的炎症因子释放有明显的抑制作用^[58]。临床实践表明,温胆汤中半夏、陈皮、甘草是中医药治疗精神分裂症的常用药物,半夏-陈皮、甘草-陈皮是其核心药对^[59];从中医药从痰论治失眠的组方用药规律^[60]中可以看出,温胆汤是该病的主要方剂,半夏-竹茹、半夏-陈皮、半夏-

表2 温胆汤的质量标志物

品种	化合物	分子式
半夏	β -谷甾醇	$C_{29}H_{50}O$
	琥珀酸	$C_4H_6O_4$
竹茹	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$
	苜蓿素	$C_{17}H_{14}O_7$
枳实	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$
	柚皮苷	$C_{27}H_{32}O_{14}$
陈皮	川陈皮素	$C_{21}H_{22}O_8$
	橙皮苷	$C_{28}H_{34}O_{15}$
	柚皮素	$C_{15}H_{12}O_5$
生姜	6-姜酚	$C_{17}H_{26}O_4$
甘草	甘草苷	$C_{21}H_{22}O_9$
	甘草次酸	$C_{30}H_{46}O_4$

枳实是该病的常用药对;温胆汤中甘草、半夏、枳实、陈皮亦是治疗胆汁反流性胃炎常用中药^[61],甘草-半夏、枳实-半夏、陈皮-半夏、枳实-甘草是其核心药物组合;此外,陈皮、半夏、枳实在中医药治疗血脂异常中亦多有运用^[62],温胆汤类方^[63-66]也被广泛应用于呼吸系统疾病、情志病、脾胃病、心血管疾病等方面。

4.5 基于可测性的质量标志物预测分析

《中国药典》2020版规定了枳实饮片中辛弗林含量不得少于0.30%,广陈皮饮片中橙皮苷含量不得少于1.75%、川陈皮素与橘皮素的总含量不得少于0.40%,生姜饮片中6-姜辣素不得少于0.05%,甘草饮片中甘草苷含量不得少于0.45%、甘草酸含量不得少于1.8%,半夏与竹茹饮片没有含量测定项。魏来等^[6]测定了半夏中尿嘧啶、次黄嘌呤2种碱基和尿苷、鸟苷、胸苷3种核苷含量;孙全等^[7]测定了半夏中草酸、柠

檬酸、苹果酸、琥珀酸的含量;林花等^[8]测定了竹茹中苜蓿素的含量,张建友等^[9]测定了竹茹中芦丁、槲皮素、胱氨酸、酪氨酸的含量。张琴等^[22]建立温胆汤水煎液的指纹图谱,测定了甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、桔皮素、柚皮素、橙皮素、甜橙黄酮、3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮的含量;许栋明等^[23]测定了温胆汤中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷和甘草酸的含量。

综上所述,笔者基于“质量传递与溯源”“成分特有性”“成分有效性”“复方配伍环境”“成分可测性”5个原则,最终给定温胆汤的质量标志物见表2。

5 小结

经典名方温胆汤是首批入选《古代经典名方目录(第一批)》的100首方剂之一,亦是《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》首先公布的25首方剂之一,因此温胆汤的经典名方制剂开发对于后续方剂的研发具有指导意义。本文总结了温胆汤的研究进展,认为温胆汤主要有降脂、降血压、抗炎、抗精神分裂等作用,现代临床应用广泛,以神经、心血管、消化、内分泌系统疾病为主。中医方面则凡以痰瘀为辨证要点,均可以温胆汤为基础酌情加减合方加以治之。同时基于刘昌孝院士提出的“五原则”对温胆汤的质量标志物进行预测分析,最终给定温胆汤的质量标志物为 β -谷甾醇、琥珀酸、槲皮素、苜蓿素、木犀草素、柚皮苷、川陈皮素、橙皮苷、柚皮素、6-姜酚、甘草苷、甘草次酸,共计12种,以期为后续温胆汤的制剂研发提供安全与质量评价的基础与依据。

参考文献

- 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾. 中草药, 2021, 52(9):2511-2518.
- 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. 中草药, 2018, 49(1):1-13.
- 陈仁寿, 李煜, 陆跃, 等. 基于古代文献计量分析的经典名方温胆汤关键信息考证. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3):439-445.
- 安施佳, 梁洁, 刘星晨, 等. 半夏的质量控制现状及质量标志物预测分析. 中华中医药学刊, 2023, 42(3):168-172.
- 崔美娜, 钟凌云, 兰泽伦, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS分析多物料多流程炮制对半夏化学成分的影响. 中草药, 2021, 52(24):7428-7437.
- 魏来, 周强, 朱邻遐, 等. 基于一测多评法的半夏碱基和核苷含量测定. 湖南中医杂志, 2022, 38(9):188-192.
- 孙全, 张景勃, 傅亚, 等. RP-HPLC法同时测定半夏药材中4种有机酸的含量. 药物分析杂志, 2015, 35(6):1062-1066.
- 林花, 王欣宇, 金龙哲, 等. 竹茹中苜蓿素含量的测定. 农业与技术, 2021, 41(24):13-17.
- 张建友, 吴晓琴, 张英. 竹茹提取物成分分析及功能初探. 食品工业科技, 2011, 32(2):151-153, 273.
- 张红, 孙明江, 王凌. 枳实的化学成分及药理作用研究进展. 中药材, 2009, 32(11):1787-1790.
- 廖凤霞, 孙冠芸, 杨致邦, 等. 枳实挥发油的化学成分分析及其抗菌活性的研究. 中草药, 2004, 35(1):24-26.
- 陆超颖, 王佳丽, 王洪兰, 等. 不同基原枳实药材的质量差异评价研

- 究. 中草药, 2022, 53(14):4493-4503.
- 13 曾祖平, 何薇, 崔立山. 高效液相法测定枳实中黄酮类成分. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7):9-10.
 - 14 王文昌, 徐猛, 赵益菲, 等. 超高效液相色谱法快速测定陈皮及其提取物中4种黄酮类化合物的含量. 理化检验-化学分册, 2022, 58(2): 235-237.
 - 15 李峰庆, 王福, 杨放晴, 等. 利用UHPLC-ESI-MS/MS法测定川陈皮与其混伪品中的黄酮类成分. 天然产物研究与开发, 2020, 32(8): 1324-1330.
 - 16 韩蔓, 江汉美. HS-SPME-GC-MS结合化学计量法分析陈皮生品及其炮制品挥发性成分. 中华中医药杂志, 2021, 36(5):2915-2922.
 - 17 万长江, 魏光强, 万长春. 基于HPLC法的生姜酚类成分分析及含量检测. 中国调味品, 2021, 46(12):141-143, 154.
 - 18 王维皓, 王智民, 徐丽珍, 等. HPLC法测定生姜中有效成分6-姜辣素的含量. 中国中药杂志, 2002, 27(5):31-32.
 - 19 郎多勇, 李小康, 杨丽, 等. 不同产地栽培甘草药材中黄酮类成分含量对比及其与土壤因子的相关性研究. 中药材, 2022, 45(7):1531-1537.
 - 20 陈蓉, 马冬阳, 郭彬, 等. HPLC-CAD法结合化学计量学同时测定甘草中多种糖类. 中国药师, 2021, 24(10):1932-1937.
 - 21 汪洋, 黄宇飞, 金文芳, 等. 甘草饮片指纹图谱的建立及主要成分的含量测定. 中南药学, 2021, 19(10):2149-2153.
 - 22 张琴, 王佳丽, 高喜梅, 等. 经典名方温胆汤水煎液HPLC指纹图谱与多成分含量测定研究. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 930-937.
 - 23 许栋明, 程可建. RP-HPLC同时测定温胆汤中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷和甘草酸. 中国中药杂志, 2011, 36(1):45-47.
 - 24 李敏, 刘元涛, 王垒, 等. 不同温胆汤制剂中6-姜辣素的含量对比研究. 时珍国医国药, 2016, 27(8):1901-1903.
 - 25 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9):1515-1518.
 - 26 喻松仁, 张一文, 华诗培, 等. 基于脂肪细胞自噬探讨温胆汤干预肥胖痰湿证炎症状态的作用机制. 中华中医药学刊, 2022, 40(1):14-18, 259.
 - 27 王燕, 武晓宇, 马伯艳, 等. 温胆汤对高脂血症大鼠血脂的影响. 河北中医, 2006, 28(11):867-869.
 - 28 武晓宇. 温胆汤对高脂血症大鼠血脂代谢的调节作用及机理的实验研究. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学硕士学位论文, 2007.
 - 29 杨小英, 陈春玲, 马晓聪, 等. 基于网络药理学探讨温胆汤治疗高血压的作用机制. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(24):4108-4116.
 - 30 董红彦, 钟燕春, 张少强. 基于网络药理学探讨温胆汤治疗高血压分子机制. 国际中医中药杂志, 2021, 43(1):62-67.
 - 31 李莉, 刘茹, 何晶, 等. 温胆汤方剂对睡眠剥夺小鼠氧化应激及炎症反应的影响. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3):308-312.
 - 32 张媛, 朱金华, 陈静, 等. 基于miRNA-219, NR2B, DISC1, CaMK II γ 探讨温胆汤干预精神分裂症模型大鼠的分子机制. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1):33-40.
 - 33 徐义勇, 朱丽娟, 田真真, 等. 温胆汤对精神分裂症模型鼠NRG1-ErbB4 信号通路及海马组织超微结构的影响. 中华中医药学刊, 2019, 37(7):1612-1616, 1805-1806.
 - 34 Li J, Jiang S, Zhang Y, *et al.* H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: a prospective, nested case-control study. *J Transl Int Med*, 2015, 3(4):171-178.
 - 35 霍勇, 范芳芳. 关注真正的临床实践, 探索卒中的预防之道——H型高血压的真实世界研究. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(2): 6-10.
 - 36 吴蕾. 温胆汤干预同型半胱氨酸致内皮细胞损伤的机制研究. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3):427-431.
 - 37 Vimolchalar V, Sakdejayont S, Wongchanapai P, *et al.* The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(2):396-402.
 - 38 陈权, 徐颖扉, 陈培丰. 温胆汤治疗化疗所致迟发性呕吐的作用机制研究. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):255-258.
 - 39 王默然, 付雨农, 崔志伟, 等. 温胆汤对帕金森病模型小鼠抑郁样行为及脑内单胺类神经递质的影响. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(4):606-610.
 - 40 逮莉, 介磊, 彭修娟, 等. 温胆汤文献计量学分析. 中成药, 2020, 42(11):3010-3013.
 - 41 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. 中草药, 2016, 47(9):1443-1457.
 - 42 Wang Q, Zou Z, Zhang Y, *et al.* Characterization of chemical profile and quantification of major representative components of Wendan Decoction, a classical traditional Chinese medicine formula. *J Sep Sci*, 2021, 44(5):1036-1061.
 - 43 马蕾, 时海燕, 蔡梅超, 等. 经典名方温胆汤入血成分的UPLC-QE-Orbitrap-MS技术分析鉴定. 时珍国医国药, 2022, 33(5):1090-1097.
 - 44 王珏, 郭钰昕, 姚毅, 等. 基于HPLC指纹图谱的半夏及其伪品鉴别研究. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2):267-272.
 - 45 周冰倩, 高喜梅, 杨颖, 等. 不同来源竹茹药材HPLC指纹图谱和化学计量学分析. 中草药, 2022, 53(3):853-857.
 - 46 许姗姗, 许凌, 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. 中草药, 2018, 49(1):35-44.
 - 47 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析. 中草药, 2022, 53(9):2912-2928.
 - 48 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. 中国中药杂志, 2021, 46(11):2660-2676.
 - 49 王依明, 王秋红. 半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展. 中国药房, 2020, 31(21):2676-2682.
 - 50 钟赣生. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2016:8.
 - 51 陈思琦, 沈震亚, 罗跃华, 等. 中药枳实化学成分及药理学研究进展. 药品评价, 2022, 19(14):887-891.
 - 52 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制. 中成药, 2019, 41(12):3038-3045.
 - 53 高喜梅, 贾萌, 池玉梅, 等. 温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10):188-196.

- 54 祁祥, 卢健棋, 温志浩, 等. 基于网络药理学与分子对接的温胆汤治疗冠心病合并抑郁作用机制探讨. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1540-1548.
- 55 杨阳, 张迪, 王佳, 等. 基于网络药理学探讨温胆汤治疗哮喘作用机制. 中国中医急症, 2021, 30(7):1148-1151, 1173.
- 56 李人亮, 胡子毅, 张平. 基于网络药理学探讨温胆汤治疗高血压的作用机制. 中医药通报, 2021, 20(1):38-43.
- 57 程龙, 黄德芳, 陶冠军, 等. 半夏和陈皮合煎后化学成分变化研究. 江苏中医药, 2012, 44(5):60-62.
- 58 金羊平. 生姜中姜辣素类成分对半夏、掌叶半夏毒性的解毒机制研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 59 布凡, 赵永厚, 柴剑波, 等. 基于数据挖掘中药治疗精神分裂症用药规律及机制研究. 中医药导报, 2022, 28(5):132-137, 151.
- 60 赵欣然, 刘文娜, 程苗苗, 等. 基于《中华医典》探讨从痰论治失眠的组方用药规律. 现代中医临床, 2021, 28(2):56-59.
- 61 刘向津, 郭卉. 近5年中医药治疗胆汁反流性胃炎用药规律研究. 天津中医药, 2018, 35(8):583-586.
- 62 耿秀超, 张雨豪, 王梓, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的血脂异常用药规律和作用机制研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4):1096-1107.
- 63 伍照楚, 张立山, 孙放, 等. 温胆汤类方治疗呼吸系统疾病的临证应用. 中华中医药杂志, 2022, 37(9):5193-5196.
- 64 宋瑞雯, 张丽萍, 汤久慧, 等. 温胆汤及其类方治疗情志病证的文献研究. 河南中医, 2018, 38(1):141-144.
- 65 王雅雅, 周攀, 周洪波, 等. 温胆汤类方在脾胃病中的临床应用研究. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(38):91-92.
- 66 曹震, 高霖雨. 温胆汤类方心血管病临证应用. 亚太传统医药, 2015, 11(3):97-98.

Research Developments of Classic Famous Prescription: Wendan Decoction and its Prediction Analysis of Q-marker

WANG Jiahao¹, HUA Haibing², XUE Hao¹, CHEN Renshou^{1,3}

(1. Institute of Literature in Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangyin Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangyin 214400, China; 3. Jiangsu Province Engineering Research Center of Classical Prescription, Nanjing 210023, China)

Abstract: The Wendan Decoction, a classic prescription first recorded in Yao Shengyuan's "Ji Yan Fang" during the Southern and Northern Dynasties, has been a mainstay in Traditional Chinese Medicine (TCM) clinical applications. Recently included in the first batch of the "Catalogue of Ancient Classical Famous Prescriptions" and highlighted in the "Key Information List of Ancient Classical Famous Prescriptions (25 Prescriptions)", this paper summarizes the research progress on Wendan Decoction. The decoction is recognized for its lipid-lowering, blood pressure-reducing, anti-inflammatory, and anti-schizophrenic properties, and is extensively used in modern clinical practice, especially for neurological, cardiovascular, digestive, and endocrine system disorders. In TCM, Wendan Decoction is often tailored and applied in cases diagnosed with phlegm and stasis. Referencing the "Q-marker" quality standard proposed by Academician Liu Changxiao in 2016, this study predicts the quality markers of Wendan Decoction based on the "five principles", identifying β -sitosterol, succinic acid, quercetin, tricin, luteolin, naringin, nobiletin, hesperidin, naringenin, 6-gingerol, glycyrrhizin, and glycyrrhetic acid as key constituents. These findings are intended to facilitate the refinement of Wendan Decoction's prescription and enhance its clinical effectiveness.

Keywords: Wendan Decoction, Q-markers, Pharmacological actions, Clinical utilization, Research developments

(责任编辑: 刘玥辰)