

经典名方黄芪桂枝五物汤的研究进展 及质量标志物的预测分析

卢广英^{1,2}, 王嘉昀¹, 高祖¹, 马柯^{1,2}, 于华芸^{1,2}, 王世军^{1,2*}

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东省中医经典名方协同创新中心, 山东 济南 250355)

摘要 黄芪桂枝五物汤是益气温经、和血通痹之经典名方, 主治气滞阳虚痹阻证, 具有调节免疫、抗炎、镇痛、保护心脑血管、止痒、减轻冻伤、抗氧化应激、促进细胞凋亡、保护肾脏等药理作用, 现代临床多用于治疗急性心肌梗死、脑梗死后遗症、颈椎病、肩周炎、下肢动脉粥样硬化、下肢血管病变、糖尿病周围神经病变、狼疮性肾炎等。笔者总结了近年来黄芪桂枝五物汤的化学成分、药理作用和临床应用的研究进展, 并基于中药质量标志物(Q-marker)“五原则”对黄芪桂枝五物汤的质量标志物进行预测分析, 提示黄芪甲苷、芒柄花素、山柰酚、槲皮素、肉桂酸、桂皮醛、6-姜辣素、芍药苷、芍药内酯苷、没食子酸可作为黄芪桂枝五物汤的质量标志物, 为黄芪桂枝五物汤的质量控制及后续的中药新药制剂研发提供参考。

关键词 黄芪桂枝五物汤; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 质量标志物

Research progress on Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and predictive analysis of quality markers

LU Guang-ying^{1,2}, WANG Jia-yun¹, GAO Zu¹, MA Ke^{1,2}, YU Hua-yun^{1,2}, WANG Shi-jun^{1,2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM Formula, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] Huangqi Guizhi Wuwu Decoction is a classic prescription in traditional Chinese medicine (TCM) and is known for its effects of tonifying Qi, warming the meridians, and promoting blood circulation to alleviate obstruction. It is primarily used to treat conditions characterized by Qi stagnation, Yang deficiency, and obstruction, and it exhibits pharmacological effects such as immune regulation, anti-inflammation, analgesia, protection of the cardiovascular and cerebrovascular systems, itch relief, reduction of frostbite symptoms, antioxidative stress, promotion of cell apoptosis, and kidney protection. In modern clinical practice, it is commonly used to treat acute myocardial infarction, sequelae of cerebral infarction, cervical spondylosis, frozen shoulder, lower limb arteriosclerosis, lower limb vascular disorders, peripheral neuropathy in diabetes, and lupus nephritis. Recent research has focused on the chemical components, pharmacological effects, and clinical applications of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction. Based on the "five principles" of quality markers (Q-markers) in TCM, this study predicted and analyzed the Q-markers of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction. It suggested that astragaloside IV, formononetin, kaempferol, quercetin, cinnamic acid, cinnamaldehyde, 6-gingerol, paeoniflorin, albiflorin, and gallic acid could serve as Q-markers for Huangqi Guizhi Wuwu Decoction. The findings of this study can provide references for quality control of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and the development of new Chinese medicinal formulations.

[Key words] Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; chemical composition; pharmacological effect; clinical application; quality markers

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230516.201

收稿日期 2023-01-04

基金项目 国家自然科学基金项目(82174117); 山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2019ZD23); 山东省高校青创引才育才计划项目(鲁教人字[2019]9号-202); 2019年山东省高等学校“青创科技计划”项目(2019KJK013); 山东中医药大学青年科研创新团队(自然科学类)项目(校字[2020]54号-17); 山东省中医药科技项目(Q-2022058); 济南市高校自主创新团队项目(2020GXRC012)

通信作者 * 王世军, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合基础研究, E-mail: pathology@163.com

作者简介 卢广英, 硕士, 讲师, 主要从事中药有效物质基础与药物创新研究, E-mail: luguangying0616@163.com

黄芪桂枝五物汤出自《金匱要略》,由黄芪、桂枝、芍药(白芍)、生姜和大枣等5味药组成,具有益气温经、和血通痹之功效,为国家中医药管理局公布的处方关键信息已确定的古代经典名方。目前黄芪桂枝五物汤的现代研究多关于临床、药理作用机制方面,而对其物质基础方面的研究较少且不够完善。为了完善经典名方黄芪桂枝五物汤质量标准的不足及促进其新药研发,笔者在较系统地整理了国内外相关文献、资料的基础上对黄芪桂枝五物汤的化学成分、药理作用和临床应用情况进行了综述,并从“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”等5个方面对其质量标志物(Q-marker)进行了预测分析^[1],以期对黄芪桂枝五物汤的后续研究及新药开发应用提供科学的参考依据,并促进药品标准化及中医药文化的传承与创新。

1 化学成分

1.1 单味药材化学成分

黄芪的主要成分有皂苷类、黄酮类、氨基酸类、多糖类、生物碱类、酚酸类及微量元素等^[2]。其中包括毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷、刺芒柄花素、异鼠李素、金丝桃苷、异鼠李素-3-O-新橙皮苷、10-羟基-3,9-二甲氧基紫檀烷等40余种黄酮类化合物;黄芪甲苷、黄芪皂苷Ⅱ、异黄芪皂苷Ⅰ、乙酰黄芪皂苷Ⅰ、黄芪皂苷Ⅵ、大豆皂苷Ⅰ等40余种皂苷类化合物;丝氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、缬氨酸等20余种氨基酸类化合物;以及包括葡聚糖和杂多糖等2种类型的多糖类化合物^[3-4];另含少量咖啡因、下箴刺桐碱、6-甲基香豆素、大黄素、尿嘧啶、腺嘌呤、谷甾醇等^[5]。除上述成分外,WANG D W等^[6]还从黄芪的乙酸乙酯萃取物中检出 dolichocheatins A 和 dolichocheatins B 等2个新的8-异戊烯基异黄酮衍生物。

桂枝的主要成分有苯丙素类、萜类、黄酮类、有机酸类及甾体类等^[7]。其中包括肉桂醇、松柏醛、桂皮醛、肉桂酸、丁香酚、香豆素、对羟基肉桂酸、2-羟基肉桂醇、2-甲氧基肉桂醛等30余种苯丙素类化合物;α-松油醇、月桂烯、α-香柑油烯、柠檬烯、α-蒎烯、β-愈创木烯、β-蒎烯、β-榄香烯、石竹烯等40余种萜类化合物;花旗松素、山奈酚、槲皮素、木犀草素等5种黄酮类化合物;油酸、棕榈酸、原儿茶酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸等7种有机酸类化合物;另含少量甲基庚烯酮、β-谷甾醇、辛醛、十六醇、1-甲基庚烷等^[8-11]。除上述成分外,靳永亮等^[12]采用大孔吸附树脂、硅胶柱色谱、Sephadex LH-20柱色谱、制备型高效液相色谱等从桂枝75%乙醇提取物中首次分离得到脱落酸、阿魏酸、赤型-1,2,3-三羟基苯丙烷、蚱蜢酮、1-苯基-1,3-丙二醇、咖啡酸乙酯、2,3-二羟基-1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮等7种化合物。黄振阳等^[13]采用顶空固相微萃取法与气相色谱-质谱联用法从桂枝中鉴定出苯并环丁烯、α-水芹烯、苯乙酮、芳樟醇、异丁基苯等挥发性成分。

白芍的主要成分有单萜及其苷类、三萜类、鞣质类、黄酮类、有机酸类、多糖类等^[14]。其中包括芍药苷、芍药内酯苷、氧化芍药苷、去苯甲酰芍药苷、4-O-乙基芍药苷、没食子酰芍药苷、牡丹皮苷A、没食子酰芍药内酯苷、芍药新苷等50余种单萜及其苷类化合物^[15];齐墩果酸、白桦脂酸、常春藤皂苷、11α,12α-环氧-3β,23-二羟基齐墩果-28,13β-交酯、3β-羟基齐墩果-12-烯-28-酸、3β-羟基-11α,12α-环氧-齐墩果-28,13β-交酯等10余种三萜类化合物;普洱消脂素、木麻黄鞣质、特里马素Ⅰ、花梗鞣素、3-没食子酰基奎宁酸、1,2,3,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷、1,2,3,4,6-五-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷等10余种鞣质类化合物;山奈酚、山奈酚-3-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、山奈酚-3-O-α-L-鼠李糖苷、异烟酰胺-3-O-β-D-葡萄糖苷、5,7-二羟基黄酮-4'-O-β-D-葡萄糖苷、4',5-二羟基黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷等10余种黄酮类化合物^[15-17];苯甲酸、没食子酸、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯、原儿茶酸、原儿茶醛、正十六酸等10余种有机酸类化合物^[18];以及包括中性多糖和酸性多糖等2种类型的多糖类化合物^[19]。除上述成分外,XUE X等^[20]采用微波消解白芍后进一步测定了白芍中的53种元素,其中包括钙、钾、磷、镁、硫、钠等6种常量元素及47种微量元素。谢亚婷等^[21]采用顶空气相色谱-质谱法还从白芍中检测出苯甲醛、2-正戊基呋喃、2-乙基-5-甲基吡嗪、2-乙酰基吡咯、3-乙基-2,5-甲基吡嗪、苯甲酸甲酯、甲基麦芽酚等34个挥发性成分。

生姜的主要成分有挥发油类、姜辣素类、二苯基庚烷类、氨基酸类等^[22]。其中包括姜烯、α-柠檬醛、α-姜黄烯、β-水芹烯、3-(1,5-二甲基-4-己烯基)-6-亚甲基-环己烯、苡烯、桉油精、龙脑、橙花醇、柠檬醛等120余种挥发油类化合物^[23-24];1-姜酮酚、3-姜辣素、4-姜辣素、4-姜二醇、5-姜烯酚、6-姜酮、8-姜二醇、10-姜酮等40余种姜辣素类化合物;(3R,5S)-3,5-二羟基-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷、1,5-环氧-3S-羟基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷、1,5-环氧-3-羟基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷等25种二苯基庚烷类化合物^[25-27];丝氨酸、精氨酸、甘氨酸、苏氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸等18种氨基酸类化合物^[28]。除上述成分外,陈渭慧^[29]采用纤维素阴离子交换柱色谱和葡聚糖凝胶柱色谱法从生姜茎叶中分离纯化出5个多糖类化合物,并经结构解析发现其主要由葡萄糖、木糖、半乳糖醛酸、阿拉伯糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖和葡萄糖醛酸等8种单糖组成。

大枣的主要成分有三萜类、黄酮类、生物碱类、脂肪酸类、核苷类、多糖类、氨基酸类等^[30]。其中包括熊果酸、白桦脂酸、齐墩果酸、美洲茶酸、大枣新酸、桦木酮酸、麦珠子酸等15种三萜类化合物;葛根素、异槲皮素、芦丁、原花青素B2、槲皮素-3-O-芸香糖苷、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、槲皮素、牡荆素、槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷、橙皮素等60余种黄酮类化合物^[30-31];光千金藤碱、木兰花碱、蛇婆子碱X、汉防己碱、

N-去甲基荷叶碱、乌药碱、小檗碱、无刺枣碱 A、滇刺枣碱 D 等 60 余种生物碱类化合物; 肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、11-十八烯酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸等 10 余种脂肪酸类化合物; 尿嘧啶、次黄嘌呤、鸟嘌呤、腺嘌呤、胞苷、腺苷、环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷等 10 余种核苷类化合物; 脯氨酸、天门氨酸、谷氨酸、赖氨酸、色氨酸、缬氨酸、组氨酸等 18 种氨基酸类化合物以及包括酸性杂多糖等类型的多糖类化合物; 另含少量 β -谷甾醇、蔗糖等^[31-33]。除上述成分外, 大枣还含 30 余种挥发性成分, 包括醛类、醇类、酯类、酸类等, 如己醛、(*E*)-2-己烯醛、壬醛、苯甲醛、*n*-癸酸、正癸酸、2-己烯醛、3-辛烯醛等^[34-35]。

1.2 全方化学成分

中药化学成分复杂多样, 是发挥其多功能、多层次、多靶点的药效物质基础, 也是其制剂质量控制研究的重要环节。与单味药相比, 中药复方成分更为复杂。据文献报道, 黄芪桂枝五物汤中化学成分主要有黄酮类、有机酸类、单萜苷类、三萜类、苯丙素类、姜辣素类、氨基酸类、生物碱类、酰胺类等^[34], 其中包括槲皮素、毛蕊异黄酮、黄豆黄素、芒柄花黄素、黄芩素、芦丁、刺芒柄花素、汉黄芩素、槲皮素-3-*O*-洋槐糖苷、methylnisosolol 等 30 余种黄酮类化合物, 主要来自黄芪; 没食子酸、柠檬酸、香草酸、原儿茶酸、咖啡酸、阿魏酸、苯甲酸、苯乙酸、白桦脂酸、23-羟基白桦酸、顺式十八碳-9-烯酸、亚油

酸、truxinic acid 等 18 种有机酸类化合物, 来自于该方所有中药; 芍药苷、没食子酰芍药苷、苯甲酰芍药苷、氧化芍药苷亚硫酸酯、芍药苷亚硫酸酯、牡丹皮苷 E 亚硫酸酯、异麦芽糖芍药苷亚硫酸酯、牡丹皮苷 E、异麦芽糖芍药苷、苯甲酰芍药苷亚硫酸酯、没食子酰芍药苷亚硫酸酯等 14 种单萜苷类化合物, 主要来自白芍; 齐墩果酸、黄芪甲苷、黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 VI、熊果酸等 8 种三萜类化合物, 主要来自黄芪; 丁香酚、2-甲氧基桂皮酸、桂皮醛、3-(2-甲氧基苯基)-2-丙烯醛、6,7-二羟基香豆素、6-甲氧基香豆素、7-甲氧基香豆素、2-羟基桂皮酸等 17 种苯丙素类化合物, 主要来自桂枝; 6-姜辣二酮、6-姜烯酚、6-姜酚、 α -姜烯、10-姜酚等 8 种姜辣素类化合物, 主要来自生姜; 丝氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、苏氨酸等 7 种氨基酸类化合物, 来自于该方所有中药; 另含少量生物碱及核苷类化合物, 如甜菜碱、腺苷、腺嘌呤、鸟嘌呤、对羟基苯乙醇、原儿茶醛、大黄素、蔗糖、astragaline A、烟酰胺、丹皮酚、环磷酸腺苷、水杨酸乙酯等^[36-39]。

现将组方药材与黄芪桂枝五物汤复方分别检出的相同主要化学成分信息进行总结, 见表 1。另通过与组方药材对比可发现: 单味药中原有的挥发油类、二苯基庚烷类及生物碱类成分在配伍后成分总数减少且黄芪总皂苷的含量明显降低^[40]。

表 1 单味药材与黄芪桂枝五物汤复方分别检出的相同、主要化学成分信息

Table 1 The same main chemical components and molecular information detected in the single medicinal herbs and Huangqi Guizhi Wuwu Decoction

No.	化合物名称	分子式	药材来源	参考文献
1	黄芪甲苷(astragaloside IV)	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	黄芪	[6,36-37]
2	黄芪皂苷 II (astragaloside II)	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₅	黄芪	[2,37]
3	异黄芪皂苷 I (isoastragaloside I)	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₆	黄芪	[6,37]
4	乙酰黄芪皂苷 I (acetyastragaloside I)	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₇	黄芪	[6,37]
5	黄芪皂苷 VI(astragaloside VI)	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₉	黄芪	[6,36]
6	毛蕊异黄酮(calycosin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	黄芪	[6,37]
7	毛蕊异黄酮-7- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷(calycosin-7- <i>O</i> -glucoside)	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	黄芪	[5,38]
8	芒柄花素(formononetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	黄芪	[2,36]
9	芒柄花苷(ononin)	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	黄芪	[6,36-37]
10	甜菜碱(betaine)	C ₅ H ₁₁ NO ₂	黄芪	[5,36]
11	阿魏酸(ferulic acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	黄芪	[2,36]
12	异鼠李素(isorhamnetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	黄芪	[6,36]
13	芍药内酯苷(paeoniflorin glucoside)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	白芍	[18,37]
14	芍药苷(paeoniflorin)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	白芍	[18,36-37]
15	氧化芍药苷(oxypaeoniflora)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	白芍	[18,36]
16	牡丹皮苷 E(mudanpioside E)	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₃	白芍	[18,36-37]
17	丹皮酚(paeonol)	C ₉ H ₁₀ O ₃	白芍	[18,36]
18	没食子酰芍药苷(galloylpaeoniflorin)	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	白芍	[18,36]
19	苯甲酰芍药苷(benzoylpaeoniflorin)	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	白芍	[18,36]

续表1

No.	化合物名称	分子式	药材来源	参考文献
20	山奈酚-3,7-二-O-β-D-葡萄糖苷(kaempferol-3,7-di-O-β-D-glucoside)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	白芍	[8,37]
21	芍药新苷(lactiflorin)	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	白芍	[8,37]
22	牡丹皮苷(mudanpioside C)	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	白芍	[6,37]
23	白桦脂酸(betulinic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	白芍	[8,37]
24	肉桂酸(cinnamic acid)	C ₉ H ₈ O ₂	桂枝	[0,36-37]
25	桂皮醛(cinnamaldehyde)	C ₉ H ₈ O	桂枝	[2,39]
26	2-羟基桂皮酸(2-hydroxycinnamic acid)	C ₉ H ₈ O ₃	桂枝	[2,36]
27	桂皮醇(cinnamyl alcohol)	C ₉ H ₁₀ O	桂枝	[1,36]
28	2-甲氧基肉桂醛(2-methoxycinnamaldehyde)	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	桂枝	[8,36]
29	环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate)	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₆ P	大枣	[30,36]
30	6-姜辣素(6-gingerol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	生姜	[27,36]
31	10-姜烯酚(10-shogaol)	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	生姜	[26,36]
32	6-姜烯酚(6-shogaol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	生姜	[26,36]
33	8-姜烯酚(8-shogaol)	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	生姜	[26,36]
34	6-姜辣二酮(6-gingerdione)	C ₁₇ H ₂₄ O ₄	生姜	[27,37]
35	没食子酸(dioxy-salicylic acid)	C ₇ H ₆ O ₅	白芍、桂枝、大枣	[8,36]
36	柠檬酸(citric acid)	C ₆ H ₈ O ₇	白芍、生姜	[27,36]
37	蔗糖(sucrose)	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	大枣、黄芪、白芍	[6,36]
38	槲皮素(quercetin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	黄芪、白芍、生姜、大枣	[6,36-37]
39	咖啡酸(caffeic acid)	C ₉ H ₈ O ₄	黄芪、大枣	[32,36]
40	原儿茶醛(protocatechualdehyde)	C ₇ H ₆ O ₃	桂枝、白芍	[8,36]
41	原儿茶酸(protocatechuic acid)	C ₇ H ₆ O ₄	白芍、大枣、生姜	[8,36]
42	绿原酸(chlorogenic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	黄芪、大枣	[32,36]
43	山奈酚(kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	黄芪、生姜、白芍	[6,36]
44	棕榈酸(palmitic acid)	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	黄芪、大枣	[31,36]
45	山奈酚-3-O-芸香糖苷(kaempferol-3-O-rutinoside)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	黄芪、白芍、大枣	[32,36]
46	金丝桃苷(hyperoside)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	黄芪、白芍	[6,36]
47	香豆素(coumarin)	C ₉ H ₆ O ₂	黄芪、桂枝	[12,36]
48	芦丁(rutin)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	大枣、生姜	[31,36]
49	脱落酸(abscisic acid)	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	白芍、桂枝	[12,36]
50	齐墩果酸(oleanolic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	大枣、白芍	[6,31,36]
51	丁香酚(eugenol)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	桂枝、白芍、生姜	[21,36]
52	亚油酸(linoleic acid)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	黄芪、大枣	[2,36]
53	熊果酸(ursolic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	白芍、黄芪、大枣	[31,36]

2 药理作用

目前,国内外学者对黄芪桂枝五物汤的药理学机制进行了深入研究,发现其具有抗炎、镇痛、调节免疫、止痒、减轻冻伤、促进细胞凋亡、保护肾脏等药理活性,并对糖尿病周围神经病变、心脑血管等具有治疗作用。

2.1 对糖尿病周围神经病变的治疗作用

近年来,大量研究报道证实了黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变具有良好的治疗作用。方颖等^[4]研究表明黄

芪桂枝五物汤可减少糖尿病周围神经病变(DPN) 大鼠晚期糖基化终产物的蓄积,降低晚期糖基化终产物受体的表达,抑制 NF-κB 的激活及白细胞介素-1β(IL-1β) 、肿瘤坏死因子-α(TNF-α) 的释放,减轻 DPN。刘曼曼等^[4]研究发现黄芪桂枝五物汤可通过上调 β-catenin、cyclin D1、c-myc mRNA 表达,下调 DKK1 mRNA 表达,激活经典 Wnt 信号通路来促进神经纤维修复及再生,发挥神经保护作用,从而治疗 DPN。熊德庆^[4]研究表明黄芪桂枝五物汤可通过降低血糖,减少

神经生长因子- β (NGF- β) 含量,上调 NGF mRNA 的表达来改善糖尿病周围神经痛。此外,另有研究表明,黄芪桂枝五物汤可通过上调 miR-146a,抑制 IL-1 β 、TNF- α 的激活,从而减少炎症因子的表达,提高运动神经传导速度和机械痛阈值,缓解 DPN^[4]。

2.2 对心脑血管的保护作用

研究发现,黄芪桂枝五物汤对心脑血管具有一定的保护作用。王雨琰等^[43] 研究表明黄芪桂枝五物汤可下调 Bax mRNA 和蛋白的表达,上调 Bcl-2 蛋白的表达,抑制心肌细胞凋亡,保护心肌缺血再灌注损伤。张成成等^[44] 通过对慢性心律失常患者给予黄芪桂枝五物汤联合心宝丸治疗,发现黄芪桂枝五物汤联合心宝丸可降低患者 N/OFQ、CXCL8、CCL4 水平,抑制血小板活化因子,改善心率变异性及心功能,缓解慢性心律失常症状。詹海琴等^[45] 研究发现黄芪桂枝五物汤可下调 D-二聚体、NT 末端 B 型钠尿肽、内皮素-1 的表达,改善冠脉再灌注,降低心肌缺血及再灌注损伤,提高急性心肌梗死患者心功能。凌金颖等^[46] 对黄芪桂枝五物汤治疗脑缺血再灌注损伤进行了研究,发现黄芪桂枝五物汤可通过抑制炎症、改善氨基酸代谢、脂质代谢等多种代谢途径,改善大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤,发挥神经保护作用。此外,黄芪桂枝五物汤还可降低 TNF- α 的表达,减轻炎症及血管内皮损伤,保护脑组织细胞,对脑梗死起到一定疗效^[47]。

2.3 调节免疫

免疫系统是机体重要的防御与保护屏障,与机体的健康密切相关。黄素结^[50] 研究发现黄芪桂枝五物汤可下调实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 大鼠外周血 IL-33 和脊髓 TLR4 的表达,上调外周血 IL-35 的表达,抑制 Th1 和 Th17 细胞的免疫应答来抑制免疫反应,减缓 EAE 大鼠症状。刘艺^[51] 通过对大肠癌术后患者给予黄芪桂枝五物汤治疗,发现黄芪桂枝五物汤能明显降低患者 CD8⁺ 水平及血清血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平,增加患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,说明黄芪桂枝五物汤可明显改善大肠癌术后患者的免疫功能,且具有一定抗癌疗效。此外,有研究表明,黄芪桂枝五物汤可通过升高 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD 19⁺ 的水平和降低 NK⁺ 的水平等免疫功能指标来改善手术后患者的免疫功能^[52]。

2.4 抗炎作用

研究表明,黄芪桂枝五物汤具有较好的抗炎活性。林婉娜等^[53] 通过对类风湿性关节炎大鼠给予黄芪桂枝五物汤治疗,发现黄芪桂枝五物汤可降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量,升高 IL-10 的含量,下调膝关节滑膜 NF- κ B 通路相关蛋白表达水平,对类风湿性关节炎起到一定疗效。叶秋杰等^[54] 研究表明黄芪桂枝五物汤可下调炎症信号通路 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、天冬氨酸蛋白水解酶 1 mRNA 及蛋白的水平,抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的

表达,减轻膝关节炎软骨损伤。刘佳维等^[55] 研究发现,黄芪桂枝五物汤可显著降低 IL-2 的含量及 JAK3、STAT3 蛋白的表达,抑制滑膜免疫反应,并通过下调 SOCS1、SOCS3 的蛋白表达间接抑制 JAK3/STAT3 信号通路的激活来减轻类风湿性关节炎大鼠关节炎症。此外,黄芪桂枝五物汤可通过下调 NLRP3 mRNA 和 IL-33 的表达、上调 TGF- β 1 的表达来减轻炎症反应,改善急性痛性关节炎大鼠关节肿胀^[56]。

2.5 镇痛作用

据文献报道,黄芪桂枝五物汤具有较好的镇痛作用,特别是神经病理性疼痛,止痛效果显著。刘岩路等^[57] 研究发现黄芪桂枝五物汤可通过下调神经病理性疼痛 (NP) 模型大鼠的脊髓背角和背根节中脊髓小胶质细胞趋化因子受体 1 的表达来减轻 NP。韦平等^[58] 研究表明黄芪桂枝五物汤可抑制坐骨神经结扎所致的慢性缩窄性损伤 (CCI) 模型大鼠的机械性疼痛和热敏疼痛,恢复神经传导速率,有效治疗 CCI 所致的神经疼痛。LI M 等^[59] 通过对奥沙利铂诱导的慢性神经病理性疼痛 (CINP) 大鼠给予黄芪桂枝五物汤治疗,发现黄芪桂枝五物汤可下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平,抑制 MAPK 信号通路家族所属 ERK1/2、p38、JNK 信号通路相关蛋白的表达,降低下游关键蛋白 c-Fos、CREB、NF- κ B 的表达,提示黄芪桂枝五物汤可通过 TNF- α /IL-1 β /IL-6/MAPK/NF- κ B 信号通路对抗大鼠神经细胞损伤,降低疼痛敏感性,修复 CINP 大鼠神经细胞损伤。

2.6 其他

此外,黄芪桂枝五物汤还具有止痒、减轻冻伤、促进细胞凋亡、保护肾脏等多种药理作用。赵乐等^[60] 研究发现黄芪桂枝五物汤能明显降低皮肤衰老瘙痒模型小鼠的血管内皮酶激活受体-2 (PAR-2) 和 P 物质 (SP) 的表达,降低 IL-1 和 IL-4 的水平,抑制组胺释放,发挥止痒作用。白赞等^[61] 对黄芪桂枝五物汤治疗气虚冻伤进行了研究,发现黄芪桂枝五物汤可显著升高气虚冻伤模型 6-keto-PGF_{1 α} 的水平,降低 TXB₂ 的水平,通过调节 6-keto-PGF_{1 α} 和 TXB₂ 之间的平衡来减轻冻伤。刘佳维等^[62] 研究发现黄芪桂枝五物汤可通过下调胶原诱导型关节炎大鼠滑膜中抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达,上调促凋亡蛋白 Bax 表达,调节 Bax/Bcl-2 来发挥促凋亡作用。另有研究表明,黄芪桂枝五物汤可通过调节 AT1R/Nephrin/c-Abl 通路减轻足细胞骨架蛋白损伤,抑制炎症因子 TNF- α 及其受体 TNFR1 的表达,增加 nephrin、podocin、ACTN4、F-actin 的表达,对 IgA 肾病大鼠肾脏起到保护作用^[63]。

3 临床应用

黄芪桂枝五物汤是治疗气滞阳虚痹阻证的经典方剂,现代临床常单用或联合其他药物治疗心脑血管疾病、骨伤科疾病、周围血管疾病、周围神经疾病、肾脏疾病及类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎等。

3.1 心脑血管疾病

黄芪桂枝五物汤作为益气温经、和血通痹之经典名方,

临床上常用于治疗急性心肌梗死、脑梗死后遗症、脑卒中后痉挛性偏瘫、脑卒中后肩手综合征等。张裕珍等^[64]对黄芪桂枝五物汤治疗急性心肌梗死进行了研究,将80例患者随机分为对照组和治疗组,结果发现治疗组的心率、血压水平、血清细胞因子D-二聚体、NT-末端B型钠尿肽水平、内皮素-1水平均显著优于对照组。刘常升等^[65]运用黄芪桂枝五物汤加减联合吡拉西治疗脑梗死后遗症68例,结果治疗组总有效率91.18%,显著大于对照组的67.65%,且治疗组基底动脉血流量、椎动脉血流量、脑血流速度等临床症状改善方面效果更佳,表明黄芪桂枝五物汤加减联合吡拉西可显著缓解脑梗死后遗症的临床症状。胡晓娟等^[66]采用加味黄芪桂枝五物汤联合浮针疗法治疗80例脑卒中后痉挛性偏瘫患者,结果治疗组总有效率90.00%,明显高于对照组的72.50%有效率。薛峰^[67]以黄芪桂枝五物汤联合康复训练治疗脑卒中后肩手综合征患者76例,并随机分为观察组和对照组,发现治疗组肢体疼痛症状、半身不遂症状、感觉减弱症状、脉弦滑症状及手指肿胀症状积分情况均优于对照组。

3.2 骨伤科疾病

黄芪桂枝五物汤在治疗骨伤科疾病中的应用也较为广泛,如颈椎病、肩周炎、手骨关节炎、胸腰椎骨折脊髓损伤、膝骨关节炎等。胡科等^[68]临床研究表明黄芪桂枝五物汤联合针刺推拿可有效改善颈部Cobb角和颈椎功能,治疗神经根型颈椎病疗效显著。伯羽等^[69]研究发现黄芪桂枝五物汤联合针刺可降低肩周炎患者致痛因子和炎症因子水平,缓解肩部疼痛,恢复肩关节活动度,促进肩关节功能恢复。熊浪平等^[70]运用加味黄芪桂枝五物汤对80例气虚血弱型手骨关节炎患者进行治疗,与单纯运用西药组对照观察。结果显示,治疗组总有效率、临床症状减轻情况及血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 含量降低情况均优于对照组。任付宇等^[71]对黄芪桂枝五物汤联合后路椎板减压术治疗胸腰椎骨折脊髓损伤(TFSCI)的临床疗效进行了研究,发现黄芪桂枝五物汤联合后路椎板减压术可促进椎体形态学、胸腰椎功能修复,缓解TFSCI患者临床症状。唐小丽等^[72]临床研究表明黄芪桂枝五物汤联合温针灸可有效改善膝关节活动能力及稳定性,缩小关节间隙,延缓膝关节软骨退变,减轻疼痛,缓解膝骨关节炎患者的临床症状。

3.3 周围血管疾病

黄芪桂枝五物汤临床上还可广泛用于治疗周围血管疾病,如下肢动脉粥样硬化、下肢血管病变、下肢动脉硬化闭塞症、雷诺综合征等。高颖等^[73]观察了黄芪桂枝五物汤加减对2型糖尿病(T2DM)合并下肢动脉粥样硬化(LEAD)的治疗情况,发现治疗组总有效率、全血黏度、血浆黏度等血流动力学指标情况及脂蛋白相关磷脂酶(Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均优于对照组。程艳等^[74]临床研究表明加味黄芪桂枝五物汤可有效改善下肢血管功能和血流动力学情况,减轻血管内皮细胞损伤,减轻

老年2型糖尿病下肢血管病变临床症状。周思^[75]对黄芪桂枝五物汤加减生脉饮治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效进行了研究,发现治疗组的总有效率为94.00%,显著大于对照组的76.00%;且红细胞比容、血浆黏度等临床症状改善情况均明显优于对照组。王冬等^[76]研究了黄芪桂枝五物汤合当归四逆汤对110例雷诺综合征患者的治疗效果,发现观察组总有效率为94.55%,显著高于对照组的72.73%。

3.4 周围神经疾病

研究发现黄芪桂枝五物汤对周围神经疾病也具有一定疗效。代芳等^[77]研究了黄芪桂枝五物汤治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效及机制,发现黄芪桂枝五物汤可提高感觉神经传导速度和运动神经传导速度,改善周围神经功能,治疗气虚血瘀型DPN效果显著。徐成兴等^[78]临床研究表明加味黄芪桂枝五物汤可升高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,提高结直肠癌及胃癌患者的免疫功能,降低周围神经毒性的发生率,缓解奥沙利铂引起的周围神经毒性反应。郭海丽^[79]在常规西药基础上使用黄芪桂枝五物汤联合艾灸治疗奥沙利铂所致恶性肿瘤患者周围神经毒性,发现黄芪桂枝五物汤联合艾灸可有效改善患者的总体健康状况、认知功能、躯体功能、情绪功能和社会功能,且有效缓解疼痛,临床效果明显。此外,黄芪桂枝五物汤还用于化疗后周围神经毒性,总有效率96.70%,效果显著^[80]。

3.5 肾脏疾病

黄芪桂枝五物汤临床还广泛用于治疗狼疮性肾炎、慢性肾衰竭、脾肾阳虚型IgA肾病等肾脏疾病。柏林等^[81]运用黄芪桂枝五物汤加减治疗狼疮性肾炎(LN)激素撤减期,将120例患者随机分为治疗组和对照组,结果发现治疗组的肾功能、动态血沉、超敏C-反应蛋白、24h尿蛋白量均优于对照组,提示加味黄芪桂枝五物汤可显著缓解LN激素撤减期患者的临床症状。黄岩龙等^[82]临床研究发现黄芪桂枝五物汤结合灌肠可明显改善血血红蛋白、尿素氮、血肌酐、血尿酸等肾功能指标,缓解慢性肾衰竭症状。燕玉军^[83]采用黄芪桂枝五物汤对82例脾肾阳虚型IgA肾病患者进行了治疗,结果发现治疗组的总有效率及腰背酸痛、疲倦乏力、面肢浮肿、畏寒肢冷、大便稀薄及夜尿频多等临床症状指标评分情况均优于对照组。

3.6 其他

此外,黄芪桂枝五物汤还可用于治疗类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、甲状旁腺功能减退、胃癌、乳腺癌术后上肢淋巴水肿等疾病。仲小龙^[84]研究了黄芪桂枝五物汤对90例类风湿性关节炎患者的治疗效果,结果发现治疗组的总有效率及晨僵时间、关节疼痛数、血清类风湿因子水平等情况均明显优于对照组。徐嘉兰等^[85]研究发现,黄芪桂枝五物汤联合大柴胡汤可通过降低TNF- α 、IL-6、IL-10、TGF- β 1等炎症因子的水平和血脂水平来改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝脏功能。田天等^[86]临床研究表明黄芪桂枝五物汤加

减可有效改善血钙水平,缓解甲状腺全切术后甲状旁腺功能减退患者手足痉挛、皮肤麻木及感觉异常等临床症状,促进病情恢复。胡竹元等^[8]研究发现黄芪桂枝五物汤可明显升高进展期胃癌化疗患者 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,降低患者 CYFRA21-1、TTF-1、HE-4 等血清恶性肿瘤标志物水平,改善免疫功能,增强化疗效果。孔佑虔等^[9]以黄芪桂枝五物汤加减方治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿,发现其可改善患者肢体肿胀程度、快速减轻患者症状。

4 质量标志物的预测分析

质量标志物(Q-marker)是刘昌孝院士等提出的质量控制新概念,能够反映中药质量和药效的标示性物质。为了建立具有黄芪桂枝五物汤复方质量特征的标志物质量体系,本研究基于“质量传递与溯源”“成分特有性”“成分有效性”“复方配伍环境”及“成分可测性”五原则,通过对相关文献地系统整理与分析,从而预测分析黄芪桂枝五物汤复方的质量标志物。

4.1 基于“质量传递与溯源”的质量标志物预测分析

中药复方的药效物质基础是中药化学成分,以黄芪桂枝五物汤中药物“黄芪”“桂枝”“白芍”“生姜”“大枣”为关键词,检索 TCMS 数据库,发现黄芪桂枝五物汤中的化学成分共 940 个,其中 87 个来自黄芪,370 个来自桂枝,85 个来自白芍,265 个来自生姜,133 个来自大枣。通过口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,筛选出活性成分 69 个,其中 20 个来自黄芪(毛蕊异黄酮、芒柄花素、山柰酚、常春藤素、异鼠李素、槲皮苷等),7 个来自桂枝[β-谷甾醇、谷甾醇、花旗松素、表儿茶素、(+)-儿茶素等],13 个来自白芍(芍药苷、芍药新苷、苯甲酰芍药苷、山柰酚、丁香香酚、谷甾醇、β-谷甾醇等),29 个来自大枣[小檗碱、光千金藤碱、荷叶碱、豆甾醇、β-谷甾醇、丁香香酚、(+)-儿茶素、光千金藤碱、槲皮素等];通过 OB≥30%,DL≥0.14,筛出生姜活性成分 11 个(6-姜辣素、6-姜酚、豆甾醇、亚油酸、β-谷甾醇等)。魏国利等^[8]应用高效液相色谱法建立了黄芪桂枝五物汤的指纹图谱,以芍药苷为参照峰,标定出 13 个共有峰,且各峰分离良好。林美^[9]应用 HPLC 技术建立了黄芪桂枝五物汤的指纹图谱,以肉桂酸为参照峰,标定出 17 个共有峰,其中 2 个来源于黄芪,6 个来源于桂枝,2 个来源于白芍,1 个来源于生姜,其他为 2 种或以上药材共有,为其质量控制提供了科学依据。

复方有效成分首先进入血液,输送到疾病靶点发挥药效,入血成分及代谢产物才可能是发挥药效的物质基础及质量标志物。黄芪桂枝五物汤中毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷、肉桂酸、芍药苷、芍药内酯苷等成分均可在大鼠含药血清中检测到^[9]。ZHENG H Z 等^[2]对黄芪桂枝五物汤的药代动力学进行了研究并采用 UPLC-MS/MS 测定了大鼠血浆和脑组织中芍药苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O-β-D-6-葡萄糖苷和 6-姜辣素等 4 种活性成分的含量。沈晓^[3]采

用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对黄芪桂枝五物汤在脑缺血损伤大鼠的药动力学进行了研究,在脑缺血损伤大鼠脑组织中检测到毛蕊异黄酮苷、芒柄花素-7-O-β-D-葡萄糖苷、无刺枣苷、芒柄花素等 5 个成分,血浆中检测到黄芪甲苷、芍药苷和 6-姜辣素等 3 个成分,并对其进行了药代动力学分析。

4.2 基于成分特有性的质量标志物预测分析

4.2.1 黄芪成分特有性分析 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根,主要含皂苷类、黄酮类、氨基酸类、多糖类、生物碱类及酚酸类等,一般认为皂苷类、多糖类和黄酮类是黄芪的有效物质基础,其中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素可作为黄芪的特有成分。

4.2.2 桂枝成分特有性分析 桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝,主要含挥发油类、有机酸类、黄酮类等,一般认为挥发油类是桂枝的有效物质基础,其中肉桂酸、桂皮醛可作为桂枝的特有成分。

4.2.3 白芍成分特有性分析 白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,主要含单萜及其苷类、三萜类、黄酮类、鞣质类、挥发油类、多糖类等,一般认为单萜及其苷类和没食子酰鞣质类是白芍的有效物质基础,其中单萜及其苷类可作为白芍的特有成分。

4.2.4 生姜成分特有性分析 生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎,主要含挥发油类、姜辣素类、二芳基庚烷类、黄酮类、有机酸类、糖类等,一般认为挥发油类、姜辣素类及二苯基庚烷类是生姜的有效物质基础,其中姜辣素类可作为生姜的特有成分。

4.2.5 大枣成分特有性分析 大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的干燥成熟果实,主要含三萜类、皂苷类、多糖类、黄酮类、核苷类、生物碱类、氨基酸类、有机酸类、甾体类等,一般认为多糖类、黄酮类和三萜类是大枣的有效物质基础,其中三萜类可作为大枣的特有成分。

4.3 基于成分与药效关联的质量标志物预测分析

现代药理学研究发现,黄芪桂枝五物汤中黄芪具有抗肿瘤、保护心脑血管、增强免疫、保护肺功能、保护肾脏、保肝等药理作用^[9];桂枝具有抗菌、抗病毒、利尿、解热镇痛、抗炎、抗过敏等药理作用^[9];白芍具有抗炎镇痛、改善心肌肥厚、抗血栓、改善骨关节炎、降血糖、抗抑郁、保肝等药理作用^[9];生姜具有抗菌、止吐、抗炎镇痛、抗氧化、抗肿瘤、降血糖、免疫调节等药理作用^[2];大枣具有抗肿瘤、抗氧化、增强免疫、保肝、抗过敏、抗疲劳等药理作用^[9]。质量控制的目的是对中药有效性的把握,“有效”是质量标志物的核心要素。卢雯雯等^[2]采用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 从黄芪桂枝五物汤中鉴定出 50 种活性成分,其多数活性成分来自黄芪、白芍及桂枝,其中黄芪甲苷、苯甲酰芍药内酯苷、儿茶素、没食

子酸、原花青素 B1、表儿茶素等度值较高的关键活性成分可通过下调 TNF- α 诱导的人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞中的 CASP3、TNF、RELA 和 IKBKB 蛋白表达,发挥抑制炎症反应、调节免疫功能及调控细胞凋亡的作用。LIU W 等^[9]通过网络药理学及分子对接技术从黄芪桂枝五物汤中得到 28 个有效成分,其中槲皮素、山柰酚等关键活性成分可能通过 JUN、FOS、CCND1、IL6、E2F2 和 ICAM1 等靶点作用于 TNF 及 IL-17 等信号通路来治疗类风湿性关节炎。吕章明^[9]通过 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 分析鉴定出黄芪桂枝五物汤水煎液中 103 个化合物,吸收入血的原型成分 39 个及与原型成分关联度高的代谢产物 46 个,找到了度值较高的活性成分如槲皮素、山柰酚、芒柄花素、异鼠李素、桂皮醛、肉桂酸、6-姜辣素等,并采用网络药理学筛选出 58 个防治紫杉醇致周围神经病变(PIPN)的关键靶点,预测黄芪桂枝五物汤可能通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路并激活 PI3K-Akt-Nrf2 信号通路对 PIPN 起到治疗作用。

在黄芪桂枝五物汤对免疫功能的研究中发现,其黄酮类成分可促进脾淋巴细胞增殖及细胞因子 IL-2、IFN- γ 的分泌,提高机体细胞免疫功能^[10];其皂苷类成分可抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和细胞因子 IL-2、IFN- γ 的分泌,抑制机体免疫功能^[10]。HE Y 等^[10]采用固相萃取及 HPLC-MS/MS 等方法确定了黄芪桂枝五物汤中的芍药苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O-葡萄糖苷、芒柄花素、桂皮醇、肉桂酸、甜菜碱、6-甲基香豆素、4-羟基肉桂酸、汉黄芩素等 11 种潜在活性成分,其中毛蕊异黄酮-7-O-葡萄糖苷、芍药苷、毛蕊异黄酮、4-羟基肉桂酸、芒柄花素、汉黄芩素可通过调节氧化应激及凋亡来减轻缺氧葡萄糖灌注对细胞的损伤,促进缺血性脑卒中后神经功能的恢复。综上所述,黄芪桂枝五物汤中黄芪甲苷、芍药苷、苯甲酰芍药内酯苷、6-姜辣素、芒柄花素、毛蕊异黄酮-7-O-葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、槲皮素、山柰酚、儿茶素、没食子酸、原花青素 B1、表儿茶素、桂皮醛、肉桂酸、4-羟基肉桂酸、汉黄芩素、异鼠李素等成分具有良好的治疗作用,可作为黄芪桂枝五物汤的质量标志物候选。

4.4 基于网络药理学对复方配伍环境的质量标志物预测分析

临床运用主要的形式是中药复方,同样的中药在不同的中药复方中的作用和有效物质基础也不尽相同,需从中药复方的配伍环境出发,基于网络药理学、谱效关系等,预测黄芪桂枝五物汤具有特有性的质量标志物。

李明波等^[10]基于网络药理学和分子对接技术发现黄芪桂枝五物汤主要通过 NF- κ B、IL-17、AGE-RAGE、TNF、脂质和动脉粥样硬化等信号通路来治疗强直性脊柱炎,并预测芍药苷、槲皮素、山柰酚可能是黄芪桂枝五物汤治疗强直性脊柱炎的关键活性成分。马慧莱等^[10]基于网络药理学发现黄芪桂枝五物汤主要通过作用于 AKT1、PIK3CA、TP53 等核心靶点调控 PI3K-Akt、MAPK 等信号通路治疗类风湿性关节炎,并

预测刺芒柄花素、槲皮素、山柰酚、花旗松素、没食子酸、儿茶素、异鼠李素为其治疗类风湿性关节炎的关键活性成分。陈彦君等^[10]基于网络药理学发现,黄芪桂枝五物汤主要通过作用于 TNF、IL6、JUN、AKT1、CXCL8、VEGFA、PTGS2 等靶点,调控 IL-17、VEGF、MAPK、PI3K-Akt 等信号通路来治疗雷诺病,且山柰酚、芒柄花素、槲皮素等可能是黄芪桂枝五物汤治疗雷诺病关键活性成分。赵赫然等^[10]基于网络药理学和体内实验研究,发现黄芪桂枝五物汤主要通过作用于 IL-6、PTGS2、MAPK1、RELA 等靶点,进而影响 IL-17 信号通路减轻炎症反应来治疗痛风性关节炎,并发现黄芪桂枝五物汤治疗痛风性关节炎的关键活性成分为槲皮素、山柰酚、异鼠李素等。

综上所述,芍药苷、槲皮素、山柰酚、芒柄花素、花旗松素、没食子酸、儿茶素、异鼠李素等可能是黄芪桂枝五物汤治疗临床疾病的核心成分,可作为黄芪桂枝五物汤的质量标志物。

4.5 基于成分可测性的质量标志物预测分析

2020 年版《中国药典》规定黄芪、桂枝、白芍、生姜的含量测定成分有黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、桂皮醛、芍药苷、6-姜辣素、8-姜酚、10-姜酚等^[10]。

王志等^[3]运用 HPLC 技术建立了黄芪桂枝五物汤中芍药苷、毛蕊异黄酮、芒柄花苷、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷和肉桂酸等 6 种主要药效成分的含量测定方法,结果发现这 6 种成分的 r 均大于 0.999 5,加样回收率在 95.00%~105.0%,表明该方法准确稳定。崔悦等^[10]利用 UPLC-MS/MS 技术建立了同时测定黄芪桂枝五物汤中毛蕊异黄酮苷、肉桂酸、芍药苷和芍药内酯苷等 4 种成分的含量测定方法。孙兴等^[10]采用 HPLC 测定了黄芪桂枝五物汤中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、肉桂酸等 4 种主要药效成分的含量,并采用紫外分光光度法建立了总多糖的含量测定方法。关皎等^[11]采用超快速液相色谱法建立了同时测定黄芪桂枝五物汤中毛蕊异黄酮苷、芍药苷、芍药内酯苷和肉桂酸等 4 种活性成分的含量测定方法。

综上所述,基于质量标志物“五原则”分析可知,黄芪桂枝五物汤中的黄芪甲苷、芒柄花素、山柰酚、槲皮素、肉桂酸、桂皮醛、6-姜辣素、芍药苷、芍药内酯苷、没食子酸等具有专属性高、代表性强的特点,可视为其质量标志物,见表 2。

5 总结与展望

黄芪桂枝五物汤是益气温经、和血通痹之经典名方,主治气滞阳虚痹阻证,现代临床多用于治疗急性心肌梗死、脑梗死后遗症、颈椎病、肩周炎、下肢动脉粥样硬化、下肢血管病变、糖尿病周围神经病变、狼疮性肾炎等。中药制剂成分复杂、靶点众多,单味药的质量会严重影响制剂的功效,故需建立综合完善的质量评价体系对中药制剂进行控制。目前黄芪桂枝五物汤的现代研究多关于临床、药理作用机制方

表 2 黄芪桂枝五物汤质量标志物信息

Table 2 Quality markers information of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction

化合物	分子式	CAS 号	相对分子质量	来源
黄芪甲苷(astragaloside IV)	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	83207-58-3	784. 97	黄芪
芒柄花素(formononetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	485-72-3	268. 26	黄芪
山柰酚(kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	520-18-3	286. 24	黄芪、白芍、大枣
槲皮素(quercetin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	117-39-5	302. 23	黄芪、大枣
肉桂酸(cinnamic acid)	C ₉ H ₈ O ₂	621-82-9	148. 16	桂枝
桂皮醛(cinnamaldehyde)	C ₉ H ₈ O	14371-10-9	132. 16	桂枝
6-姜辣素(6-gingerol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	23513-14-6	294. 39	生姜
芍药苷(paeoniflorin)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	23180-57-6	480. 47	白芍
芍药内酯苷(albiflorin)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	39011-90-0	480. 46	白芍
没食子酸(gallic acid)	C ₇ H ₆ O ₅	149-91-7	170. 12	白芍

面,而对于复方的物质基础方面的研究较少且不够完善。希望黄芪桂枝五物汤今后的研究或将聚焦在成方化学成分明晰、量效关系控制的方向。该文对近年来黄芪桂枝五物汤的化学成分、药理作用和临床应用的研究进展进行了总结,并基于质量标志物“五原则”选择确认其质量标志物^[11-13],建立质量溯源体系,为经典名方黄芪桂枝五物汤的后续研究与新药开发提供参考。

参考文献

[1] 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.

[2] ZHANG C H, YANG X, WEI J R, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, toxicology and clinical applications of Radix Astragali [J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(3): 229.

[3] CHEN Z, LIU L, GAO C, et al. Astragali Radix (Huangqi): a promising edible immunomodulatory herbal medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258: 112895.

[4] SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi (Astragali Radix) [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 1999.

[5] CHANG X, CHEN X, GUO Y, et al. Advances in chemical composition, extraction techniques, analytical methods, and biological activity of Astragali Radix [J]. Molecules, 2022, 27(3): 1058.

[6] 张艳霞, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410.

[7] WANG D W, XIAO C J, QIU L, et al. Two new 8-isopentenyl isoflavane derivatives from *Astragalus dolichochoete* Diels [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(8): 1323.

[8] LIU J, ZHANG Q, LI R L, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Cinnamomi ramulus*: a review [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(3): 319.

[9] 王丹, 吴喜民, 张东东, 等. 中药桂枝化学成分研究 [J]. 中国中

药杂志, 2020, 45(1): 124.

[10] 钱纯果, 金路, 朱龙平, 等. 桂枝中化学成分及抗肿瘤和抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 31.

[11] WANG P, CHI J, GUO H, et al. Identification of differential compositions of aqueous extracts of *Cinnamomi Ramulus* and *Cinnamomi Cortex* [J]. Molecules, 2023, 28(5): 2015.

[12] 靳永亮, 陈冠宜, 刘文琴, 等. 桂枝化学成分研究 [J]. 广西植物, 2022, 42(5): 860.

[13] 黄振阳, 江汉美, 刘金敏, 等. HS-SPME 和 GC-MS 联用分析干姜、桂枝及其药对挥发性成分 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5): 682.

[14] 徐佳新, 许浚, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5486.

[15] JIANG H, LI J, WANG L, et al. Total glucosides of paeony: a review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258: 112913.

[16] 杨爽, 杜倩倩, 岳倩侠, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 HPLC 的不同品种白芍主要化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 715.

[17] ZHANG L, DENG M, WANG S Y, et al. Mitigation of *Paeoniae Radix Alba* extracts on H₂O₂-induced oxidative damage in HepG2 cells and hyperglycemia in zebrafish, and identification of phytochemical constituents [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1135759.

[18] 王倩, 李柳潼, 马永彝, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1093.

[19] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951.

[20] XUE X, LIU G, WEI Y, et al. Multi-element characteristics of Chinese medical Baishao (*Paeoniae Radix Alba*) and their decoctions [J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(6): 2375.

[21] 谢亚婷, 叶先文, 张金莲, 等. 基于颜色量化与 HS-GC-MS 技术探讨白芍炮制前后成分、颜色变化 [J]. 时珍国医国药, 2022,

- 33(10) : 2418.
- [22] KIYAMA R. Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways [J]. J Nutr Biochem, 2020, 86: 108486.
- [23] 晏菲,王开亮,张小飞,等.五种方法提取生姜挥发油的比较研究 [J].天然产物研究与开发,2022,34(12) : 1999.
- [24] LIU Y, LIU J, ZHANG Y. Research progress on chemical constituents of *Zingiber officinale* Roscoe [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 5370823.
- [25] ZHANG M, ZHAO R, WANG D, et al. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents [J]. Phytother Res, 2021, 35(2) : 711.
- [26] JAN R, GANI A, MASARAT D M, et al. Bioactive characterization of ultrasonicated ginger (*Zingiber officinale*) and licorice (*Glycyrrhiza glabra*) freeze dried extracts [J]. Ultrason Sonochem, 2022, 88: 106048.
- [27] 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 [J].中草药,2022,53(9) : 2912.
- [28] 韩红园,陈欣,梁雅辉,等.不同品种生姜中游离氨基酸和水解氨基酸成分分析 [J].安徽农业科学,2021,49(22) : 187.
- [29] 陈清慧.生姜茎叶多糖的结构解析、体外消化降解和保肝活性研究 [D].重庆: 西南大学,2022.
- [30] SOBHANI Z, NIKOOFAL-SAHLABADI S, AMIRI M S, et al. Therapeutic effects of *Ziziphus jujuba* Mill. fruit in traditional and modern medicine: a review [J]. Med Chem, 2020, 16(8) : 1069.
- [31] XUE X, ZHAO A, WANG Y, et al. Composition and content of phenolic acids and flavonoids among the different varieties, development stages, and tissues of Chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) [J]. PLoS ONE, 2021, 16(10) : e0254058.
- [32] LU Y, BAO T, MO J, et al. Research advances in bioactive components and health benefits of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2021, 22(6) : 431.
- [33] QIN S H, YAN F, E S, et al. Comprehensive characterization of multiple components of *Ziziphus jujuba* Mill using UHPLC-Q-Exactive Orbitrap mass spectrometers [J]. Food Sci Nutr, 2022, 10(12) : 4270.
- [34] WANG L, WANG Y, WANG W, et al. Comparison of volatile compositions of 15 different varieties of Chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) [J]. J Food Sci Technol, 2019, 56(3) : 1631.
- [35] LIU Y, LIAO Y, GUO M, et al. Comparative elucidation of bioactive and volatile components in dry mature jujube fruit (*Ziziphus jujuba* Mill.) subjected to different drying methods [J]. Food Chem X, 2022, 14: 100311.
- [36] 许如玲,范君婷,董惠敏,等.经典名方黄芪桂枝五物汤标准煎液化学成分的上PLC-Q-TOF-MS 分析 [J].中国中药杂志, 2020,45(23) : 5614.
- [37] 韩迪,王姗姗,唐嵩媛,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的黄芪桂枝五物汤基准样品化学成分分析及表征 [J].中国实验方剂学杂志,2022,28(9) : 141.
- [38] 王志,刘洋,袁波.HPLC 法同时测定黄芪桂枝五物汤中 6 种有效成分的含量 [J].沈阳药科大学学报,2022,39(7) : 791.
- [39] 余爱明,闫向丽,王圣鑫,等.黄芪桂枝五物汤标准汤剂 HPLC 指纹图谱建立及 3 种成分含量测定 [J].中华中医药学刊, 2019,37(9) : 2196.
- [40] 朱丽华,史国友,张庆波,等.黄芪桂枝五物汤不同剂量配伍对皂苷含量的影响 [J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(9) : 1499.
- [41] 方颖,王亚东,周雯,等.黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响 [J].中国实验方剂学杂志,2020,26(13) : 52.
- [42] 刘曼曼,冯珍凤,姜健,等.黄芪桂枝五物汤不同剂量治疗糖尿病周围神经病变变量效关系及对经典 Wnt 信号通路的影响 [J].现代中西医结合杂志,2022,31(14) : 1922.
- [43] 熊德庆.黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经痛大鼠的治疗作用 [J].海峡药学,2017,29(4) : 38.
- [44] 郭咏梅,钟兆怡,王明哲,等.加味黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠神经行为学及 miR-146a 炎症通路的影响 [J].上海中医药杂志,2020,54(S1) : 186.
- [45] 王雨祢,武怡,叶航程,等.黄芪桂枝五物汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J].上海中医药杂志,2015,49(10) : 80.
- [46] 张成成,王娜,王庆凯.黄芪桂枝五物汤联合心宝丸对缓慢性心律失常病人心率变异性、内源性孤啡肽及趋化因子 CCL 的影响 4、CXCL8 水平 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2022, 20(19) : 3601.
- [47] 詹海琴,曹志尉,孟静.加味黄芪桂枝五物汤辅助介入治疗对急性心肌梗死患者心肌保护作用及血清 D-二聚体、NT-proBNP、ET-1 表达的影响 [J].中国中医急症,2018,27(9) : 1635.
- [48] 凌金颖,王琦,范海贞,等.黄芪桂枝五物汤改善大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤: 药理和代谢组学证据 [J].南京中医药大学学报,2021,37(6) : 920.
- [49] 范青红,刁建新.黄芪桂枝五物汤加减治疗脑梗死临床观察 [J].中国中医急症,2012,21(5) : 834.
- [50] 黄素结.黄芪桂枝五物汤对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠免疫炎症因子的影响 [D].广州: 广州中医药大学,2015.
- [51] 刘艺.黄芪桂枝五物汤对大肠癌术后患者免疫功能及血清 VEGF、TGF- β 、MMP-9 水平的影响 [J].光明中医,2021,36(20) : 3392.
- [52] 梁德宇.黄芪桂枝五物汤配方颗粒对术后患者免疫功能的影响研究 [J].山西中医学院学报,2010,11(5) : 31.
- [53] 林婉娜,苏慧琳,李慧敏,等.黄芪桂枝五物汤抗类风湿性关节炎的作用机制 [J].中国实验方剂学杂志,2022,28(9) : 9.
- [54] 叶秋杰,沈海良,任国卫.黄芪桂枝五物汤对膝骨关节炎大鼠软骨损伤及 NLRP3/Caspase1 通路的影响 [J].新中医,2020, 52(8) : 25.
- [55] 刘佳维,王永辉,李艳彦,等.黄芪桂枝五物汤对类风湿关节炎 CIA 模型大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响 [J].时珍国医国药,

- 2019,30(4):811.
- [56] 康佳莹,吴芸,顾文燕.加味黄芪桂枝五物汤对急性痛风性关节炎大鼠 NLRP3、IL-33 和 TGF- β 1 表达的影响 [J].中国中医急症,2019,28(11):1989.
- [57] 刘岩路,王荣,杨涛,等.黄芪桂枝五物汤对神经病理性疼痛大鼠脊髓 CX3CR1 表达的影响 [J].现代中西医结合杂志,2020,29(7):723.
- [58] 韦平,徐丹婷,陈宇峰,等.黄芪桂枝五物汤抗大鼠坐骨神经痛的药效学研究 [J].科学技术与工程,2016,16(19):170.
- [59] LI M, LI Z, MA X, et al. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction can prevent and treat oxaliplatin-induced neuropathic pain by TNF- α /IL-1 β /IL-6/MAPK/NF- κ B pathway [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(12): 5013.
- [60] 赵乐,李艳彦.从免疫角度探讨黄芪桂枝五物汤对小鼠衰老皮肤瘙痒模型的影响 [J].中国实验方剂学杂志,2016,22(4):127.
- [61] 白赞,李艳彦,高丽,等.黄芪桂枝五物汤对气虚冻伤模型大鼠的作用及其机理研究 [J].山西中医学院学报,2010,11(3):22.
- [62] 刘佳维,王永辉,李艳彦,等.黄芪桂枝五物汤对 CIA 模型大鼠关节滑膜细胞凋亡的影响 [J].中国实验方剂学杂志,2017,23(14):171.
- [63] LIU W, SHI L, WAN Q, et al. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction attenuates podocyte cytoskeletal protein damage in IgA nephropathy rats by regulating AT1R/Nephrin/c-Abl pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 111907.
- [64] 张裕珍,姚娜.黄芪桂枝五物汤治疗急性心肌梗死临床观察 [J].光明中医,2021,36(22):3832.
- [65] 刘常升,曾飞凤,王婷.黄芪桂枝五物汤加减联合吡拉西治疗脑梗死后遗症的临床疗效及安全性 [J].临床合理用药杂志,2022,15(24):47.
- [66] 胡晓娟,李帅,王明杰.浮针疗法联合加味黄芪桂枝五物汤辅助治脑卒中后痉挛性偏瘫临床观察 [J].实用中医药杂志,2022,38(7):1198.
- [67] 薛峰.黄芪桂枝五物汤联合康复训练治疗脑卒中后肩手综合征疗效观察 [J].光明中医,2022,37(22):4093.
- [68] 胡科,张保朝,樊书领,等.黄芪桂枝五物汤联合针刺推拿治疗神经根型颈椎病临床研究 [J].新中医,2021,53(22):5.
- [69] 伯羽,王苗苗,杨文明.黄芪桂枝五物汤联合针刺对肩周炎患者肩部疼痛及关节活动的影响 [J].湖北中医药大学学报,2022,24(2):85.
- [70] 熊浪平,肖琴,邓慧如,等.加味黄芪桂枝五物汤治疗气血虚弱型手骨关节炎的疗效及对炎症指标水平的影响 [J].河北中医,2022,44(9):1475.
- [71] 任付宇,于其华.黄芪桂枝五物汤治疗胸腰椎骨折脊髓损伤研究 [J].长春中医药大学学报,2022,38(5):530.
- [72] 唐小丽,潘海燕,汪英.温针灸联合黄芪桂枝五物汤治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节软骨的影响 [J].上海针灸杂志,2021,40(6):703.
- [73] 高颖,姚定国.加味黄芪桂枝五物汤对 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化患者血流动力学及 Lp-PLA2、Hcy 水平的影响 [J].贵州医科大学学报,2021,46(9):1059.
- [74] 程艳,栾凯迪,丁洪燕,等.加味黄芪桂枝五物汤治疗老年 2 型糖尿病下肢血管病变的临床观察 [J].中国实验方剂学杂志,2019,25(15):136.
- [75] 周思.生脉饮合黄芪桂枝五物汤加减方治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的效果分析 [J].当代医药论丛,2019,17(5):188.
- [76] 王冬,蔡忠明.当归四逆汤合黄芪桂枝五物汤治疗雷诺综合征疗效分析 [J].现代诊断与治疗,2014,25(18):4156.
- [77] 代芳,王增梅,刘飞,等.气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者应用黄芪桂枝五物汤治疗的效果探究 [J].糖尿病新世界,2022,25(19):9.
- [78] 徐成兴,胡新民,徐森华.加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂致周围神经毒性的临床观察 [J].上海中医药杂志,2017,51(1):53.
- [79] 郭海丽.黄芪桂枝五物汤熏洗联合艾灸治疗奥沙利铂所致恶性肿瘤患者周围神经毒性的临床疗效 [J].浙江中医药大学学报,2021,45(5):521.
- [80] 孙鹏,陈骏,冯仲琨,等.黄芪桂枝五物汤熏洗用于化疗后周围神经毒性的临床分析 [J].辽宁中医杂志,2020,47(5):141.
- [81] 柏林,刘崇俊.加味黄芪桂枝五物汤治疗狼疮性肾炎激素撤减期的效果探讨 [J].中医临床研究,2016,8(9):87.
- [82] 黄岩龙,高永海,时旭东.黄芪桂枝五物汤结合灌肠治疗慢性肾衰竭的疗效研究 [J].中医药导报,2015,21(21):76.
- [83] 燕玉军.黄芪桂枝五物汤治疗脾肾阳虚型 IgA 肾病的临床分析 [J].光明中医,2017,32(5):619.
- [84] 仲小龙.黄芪桂枝五物汤在类风湿性关节炎治疗中的作用探究 [J].甘肃科技,2021,37(6):146.
- [85] 徐嘉兰,江远,黄小花,等.大柴胡汤合黄芪桂枝五物汤联合降脂药治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察 [J].中医临床研究,2022,14(5):11.
- [86] 田天,徐其锋,张璐璐,等.黄芪桂枝五物汤加减方对甲状腺全切术后甲状旁腺功能减退的疗效 [J].河南医学研究,2022,31(2):206.
- [87] 胡竹元,吕智燚,傅健飞,等.黄芪桂枝五物汤对进展期胃癌化疗患者免疫功能、不良反应的影响 [J].中华中医药学刊,2022,40(4):92.
- [88] 孔佑虔,王小玉,宋爱英.加减黄芪桂枝五物汤治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者肢体肿胀程度的疗效观察 [J].世界中西医结合杂志,2021,16(11):2083.
- [89] 魏国利,曹鹏,霍介格,等.黄芪桂枝五物汤 HPLC 指纹图谱研究 [J].中华中医药学刊,2013,31(12):2796.
- [90] 林美.黄芪桂枝五物汤的提取工艺和高效液相指纹图谱研究 [J].广州:广州中医药大学,2018.
- [91] GUAN J, WANG L, JIN J, et al. Simultaneous determination of calycosin-7-O- β -D-glucoside, cinnamic acid, paeoniflorin and albiflorin in rat plasma by UHPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 170: 1.

- [92] ZHENG H Z, SHEN X, HE Y Y, et al. Pharmacokinetic analysis of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on blood and brain tissue in rats with normal and cerebral ischemia-reperfusion injury by microdialysis with HPLC-MS/MS [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2877.
- [93] 沈晓. 黄芪桂枝五物汤在脑缺血损伤大鼠的药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [94] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92.
- [95] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(4): 180.
- [96] 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.
- [97] 卢雯雯, 裴一婧, 范小芬, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 和网络药理学探索黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎的作用机制及实验验证 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6454.
- [98] LIU W, FAN Y, TIAN C, et al. Deciphering the molecular targets and mechanisms of HGWD in the treatment of rheumatoid arthritis via network pharmacology and molecular docking [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7151634.
- [99] 吕章明. 黄芪桂枝五物汤防治紫杉醇致周围神经病变的物质基础及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [100] 李树义, 赵志强, 张庆波, 等. 黄芪桂枝五物汤中总黄酮对小鼠免疫功能影响的体外研究 [J]. 河北中医, 2014, 36(3): 432.
- [101] 李树义, 董雪松, 朱丽华, 等. 黄芪桂枝五物汤中皂苷对机体免疫功能抑制的影响 [J]. 河南中医, 2016, 36(3): 479.
- [102] HE Y, ZHENG H, ZHONG L, et al. Identification of active ingredients of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for promoting nerve function recovery after ischemic stroke using HT22 live-cell-based affinity chromatography combined with HPLC-MS/MS [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 5165.
- [103] 李明波, 黄燕波, 刘俊城, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗强直性脊柱炎的网络药理学探讨 [J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(3): 29.
- [104] 马慧莱, 侯宇芯, 王爱成, 等. 基于网络药理学比较黄芪桂枝五物汤和四神煎治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中医杂志, 2022, 63(20): 1965.
- [105] 陈彦君, 刘芳. 基于网络药理学探讨黄芪桂枝五物汤治疗雷诺病的作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(3): 147.
- [106] 赵赫然, 周毅, 陈雷雷, 等. 基于网络药理学和体内实验研究黄芪桂枝五物汤治疗痛风性关节炎的分子机制 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 14.
- [107] 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, 2020.
- [108] 崔悦, 高兴, 韩丽琴, 等. UFLC-MS/MS 法同时测定黄芪桂枝五物汤中 4 个活性成分的含量 [J]. 中国兽医杂志, 2021, 57(6): 80.
- [109] 孙兴, 陈旺, 阮佳, 等. 黄芪桂枝五物汤提取工艺的优化 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2723.
- [110] 关皎, 张颖, 刘爽爽, 等. UFLC 法同时测定黄芪桂枝五物汤中 4 个活性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10): 1683.
- [111] 廖翠平, 葛莎莎, 阿拉坦朝鲁门, 等. 葶苈的研究进展及质量标志物的预测 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5182.
- [112] 杨璇, 李俊莹, 单晓晓, 等. 开心散化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2077.

责任编辑 张宁宁