

1.2 木脂素 从连花清瘟制剂中鉴定出 8 个木脂素^[9-12]，结构包括双环氧木脂素、双四氢呋喃，其中前者主要包括连翘苷（phillyrin，**11**），后者主要包括为松脂醇（pinoresinol，**12**）、松脂素单甲醚（pinoresinol monomethyl ether，**13**）、（+）-松脂素〔（+）-pinoresinol，**14**〕、表松脂

醇（epi-pinoresinol，**15**）、表松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷（epipinoresinol-4'-O-β-D-glucoside，**16**）、鹅掌楸苷（liriodendrin，**17**）、罗汉松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷（matairesinol-4'-O-β-D-glucoside，**18**）等，见图 2。

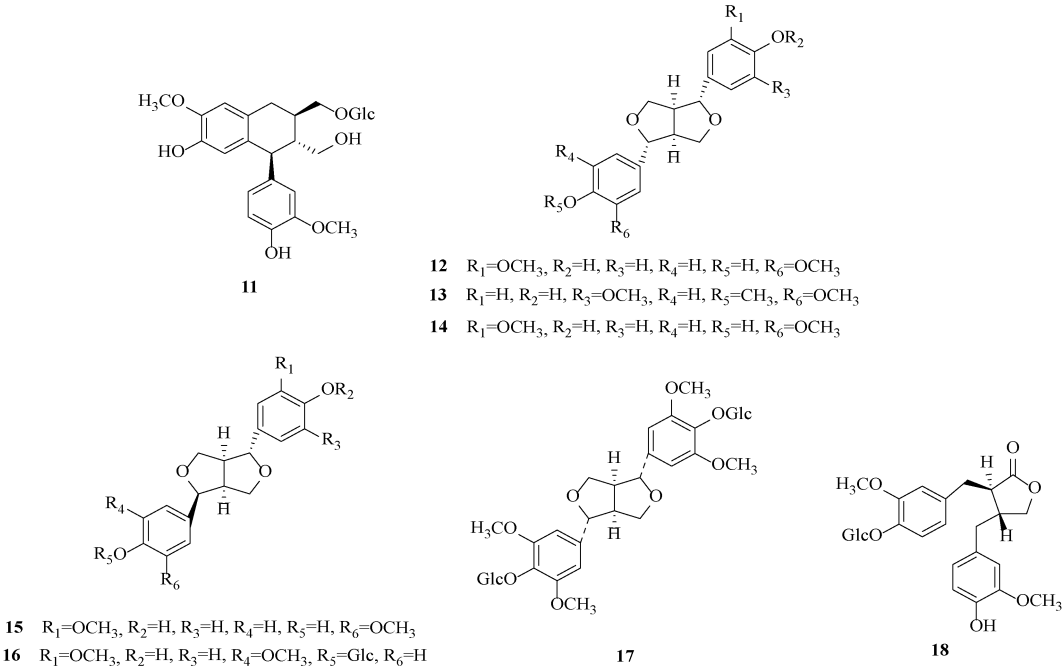


图 2 连花清瘟制剂中木脂素结构

1.3 黄酮 黄酮连花清瘟制剂中一类重要的化合物^[8,10-11]，主要包括山柰酚-3-O-α-L-鼠李糖苷（kaempferol-3-O-α-L-rhamnoside，**19**）、槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖苷（quercetin-3-O-α-L-rhamnoside，**20**）、山柰酚（kaempferol，**21**）、槲皮苷

（quercitrin，**22**）、刺芒柄花素（formononetin，**23**）、柚皮素（naringenin，**24**）、芹糖甘草苷（liquiritin apioside，**25**）^[6]、异甘草素（isoliquiritigenin，**26**）^[8]，见图 3。

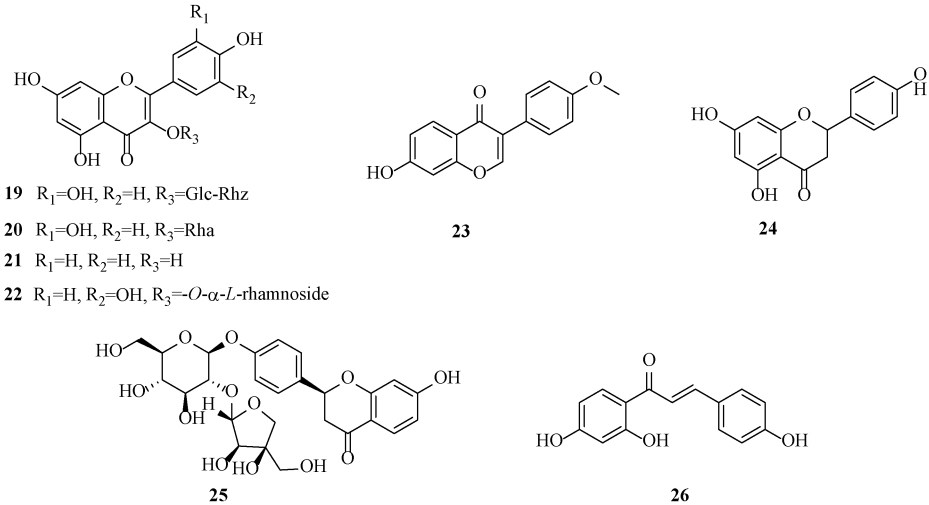
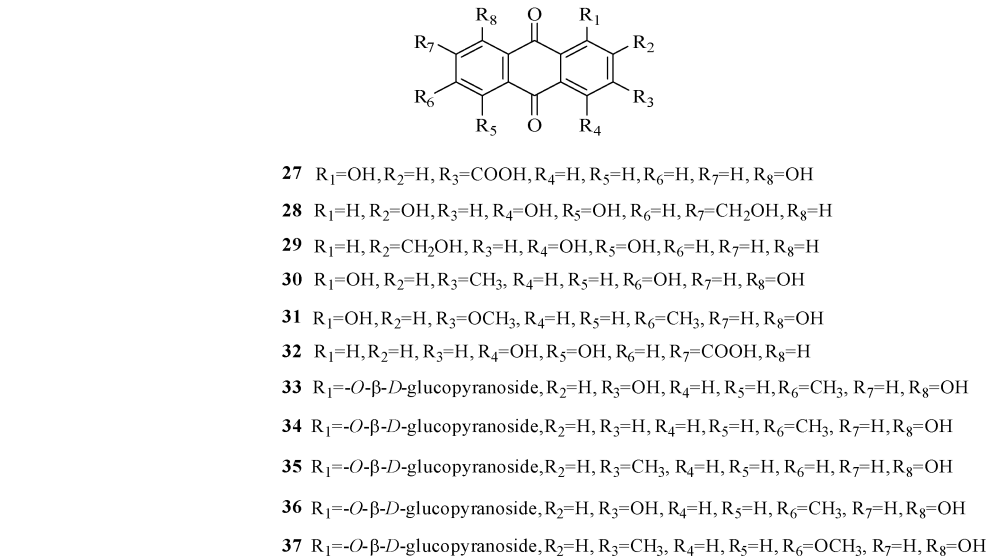


图 3 连花清瘟制剂中黄酮结构

1.4 蒽醌 连花清瘟制剂中含有多种蒽醌^[9-11, 13]，分别为大黄酸（rhein，**27**）、ω-羟基大黄素（citreoresein，**28**）^[8]、芦荟大黄素（aloe-emodin，**29**）、大黄素甲醚（physcion，**30**）、大黄素（emodin，**31**）、大黄酚（chrysophanol，**32**）、

大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷（emodin-8-O-β-D-glucopyranoside，**33**）、大黄酚-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷（chrysophanol-8-O-β-D-glucopyranoside，**34**）、大黄酚-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷（chrysophanol-1-O-β-D-glucopyranoside，

35)、芦荟大黄素-8-*O*-β-吡喃葡萄糖苷 (aloe emodin-8-*O*-β-*D*-glucoside, 36)、大黄素甲醚-8-*O*-β-吡喃葡萄糖苷 (physcion-8-*O*-β-*D*-glucopyranoside, 37) 等, 见图 4。



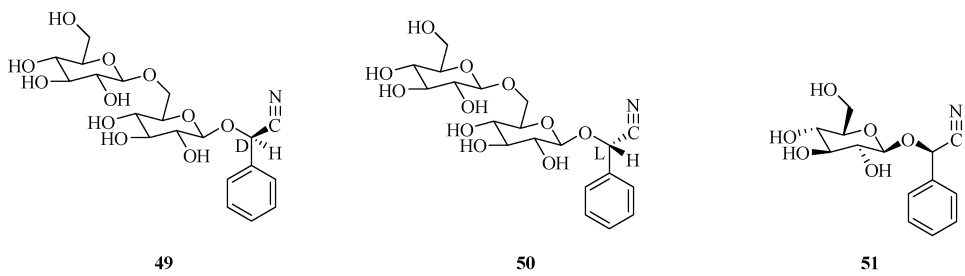


图 6 连花清瘟制剂中氰苷结构

1.7 酚酸 目前,从连花清瘟制剂中只鉴定出 4 种酚酸^[10, 12],分别为没食子酸 (gallic acid, **52**)、苯甲酸 (benzoic acid, **53**)、3, 4-二羟基苯甲醛 (3, 4-dihydroxy

benzaldehyde, **54**), 反式对羟基肉桂酸乙酯 [(E) -ethyl 3-(4-hydroxyphenyl) acrylate, **55**], 见图 7。

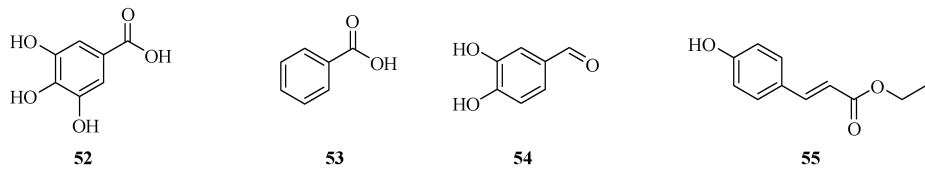


图 7 连花清瘟制剂中酚酸结构

1.8 生物碱 目前,从连花清瘟制剂中只鉴定出 2 种生物碱^[11],分别为 cepharanone B (**56**)、胡椒内酰胺 A (piperolactam A, **57**), 见图 8。

1.9 其他成分 此外,还在连花清瘟制剂中鉴定出咖啡酸乙酯 (caffeic acid ethylester, **58**)^[8]、4-hydroxy-4-methylenecarbomethoxy-cyclohexa-2, 5-dienone (**59**)^[12]、β-谷甾醇 (β-sitosterol, **60**)^[10]等, 见图 9。

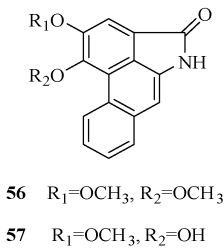


图 8 连花清瘟制剂中生物碱结构

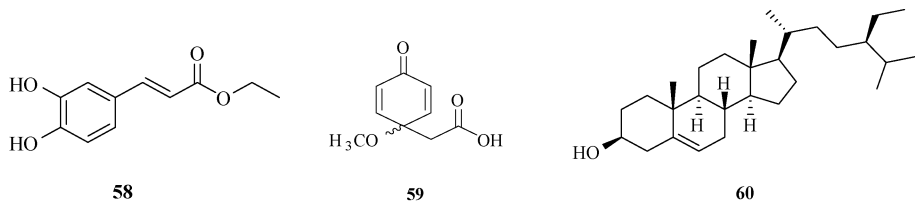


图 9 连花清瘟制剂中其他化合物结构

2 药理作用

2.1 抗病毒 连花清瘟胶囊对流感病毒、呼吸道合胞病毒、SARS-CoV 病毒都有一定抑制作用,连花清瘟颗粒对体外严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 也呈现出抑制活性,并被《中东呼吸综合征病例诊疗方案 (2015 年版)》纳为治疗药物^[14]。

2.1.1 流感病毒 研究表明,连花清瘟在体外能抑制流感病毒的增殖及病毒诱导的 NF-κB 活化,下调病毒诱导的 IL-6、IL-8、TNF-α、IP-10、MCP-1 表达,临床上可用于对抗常规季节性流感病毒^[15]。文献 [16] 报道,连花清瘟的抗流感病毒作用与其活性成分抑制流感病毒的蛋白酶有关。

2.1.2 呼吸道合胞病毒 丁月文等^[17]建立 BALB/c 小鼠呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染模型,观察小鼠肺内病毒滴度、

肺炎炎症因子 mRNA 表达、肺组织病理变化,发现连花清瘟颗粒可有效抑制小鼠肺内 RSV 感染,改善小鼠病毒性肺炎,其作用机制与降低肺炎炎症因子白细胞介素 IL-6、IL-1β mRNA 表达有关。

2.1.3 SARS-CoV 病毒 朱舜亚等^[18]通过体外病毒株培养实验研究发现,连花清瘟胶囊对 SARS-CoV 病毒有一定的抑制作用。Li 等^[19]发现,连花清瘟可通过抑制病毒复制,引起病毒颗粒形体改变,抑制宿主细胞炎症因子表达,从而发挥抗 SARS-CoV-2 病毒的作用。陈爽等^[20]通过网络药理学研究发现,连花清瘟制剂中的连翘和金银花是治疗 COVID-19 的关键药物,可通过调节关键靶点、调控炎症反应、调控细胞凋亡、介导免疫反应等过程抑制病毒复制,引起病毒颗粒形体改变及抑制宿主细胞炎症因子表达,从而发挥抗 SARS-CoV-2 病毒的作用,最终减轻肺损伤来缓解

COVID-19。Chen 等^[21]采用 ACE2 生物色谱法,对连花清瘟中具有潜在 ACE2 靶向能力的成分进行药效学评估,发现方中大黄酸、连翘酯苷 A、连翘酯苷 I、新绿原酸及其异构体对 ACE2 具有较高的抑制作用,并可通过影响 ACE2 与 S 蛋白之间的结合来对 SARS-CoV-2 起到抑制作用,从而缓解 COVID-19 症状。马颖等^[22]报道,连花清瘟胶囊可影响 ACE2 表达来阻断 SARS-CoV-2 入侵,并通过抑制炎症、减轻肺损伤来治疗 COVID-19。Zhang 等^[23]采用网络药理学对连花清瘟制剂中活性成分、宿主靶标、SARS-CoV-2 靶标进行研究,发现方中槲皮素、汉黄芩素、山奈酚等黄酮与 SARS-CoV-2 3-CL pro 结合后可抑制 SARS-CoV-2,进而缓解 COVID-19 症状。王旭杰等^[24]通过网络药理学与分子对接的方法对连花清瘟胶囊中各成分及其入血物质所对应靶点进行研究,发现大黄素、芦荟大黄素、山奈酚、芦丁等可能通过调节 IL-6、IL1-0、TNF、CCL2、MAPK14 等来改善 COVID-19 患者的相关免疫学指标。研究表明,连花清瘟制剂能减少 SARS-CoV-2 宿主细胞胞膜和胞浆中病毒含量及宿主细胞炎症因子的过度激活,从而发挥抗 SARS-CoV 病毒的作用^[25]。Liu 等^[26]通过 Meta 分析发现,连花清瘟制剂能通过抑制 SARS-CoV-2 病毒繁殖和调节免疫功能来减轻 COVID-19 症状。

2.2 抗炎作用 崔雯雯等^[27-28]采用脂多糖(LPS)诱发小鼠急性肺损伤(ALI)模型,发现连花清瘟胶囊可减轻肺超微结构损伤,发挥对肺组织的保护作用,其机制与该制剂增加肺内连接蛋白表达、抑制炎症细胞聚集、降低多种炎症因子水平、抑制 NF-κB 信号通路激活有关。许宁等^[29]采用细颗粒物(PM2.5)致大鼠肺部炎性损伤模型,发现连花清瘟制剂可通过降低支气管肺泡灌洗液及血清中 TNF-α、IL-6、IL-1、TNF-α 水平来发挥保护作用,并呈剂量依赖性。夏敬文等^[30]利用香烟熏吸法建立大鼠慢性阻塞性肺病(COPD)模型,发现连花清瘟胶囊能通过显著降低血清、肺组织及支气管肺泡灌洗液中 IL-8、TNF-α 水平来发挥抗 COPD 气道炎症的作用。唐思文等^[31]报道,连花清瘟胶囊能改善汽车尾气造成的肺组织病理损伤,其作用机制可能与降低血液里炎性因子水平,降低肺部炎性因子的蛋白和 mRNA 表达有关。陈之力等^[32]将自体血凝块反复注入主肺动脉建立急性肺栓塞(APE)家兔模型,发现连花清瘟胶囊能通过显著降低肌钙蛋白(cTnI)、NT-N 端前脑钠肽(NT-proBNP)、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平来减少机体炎症水平。

2.3 抗菌作用 雷洪涛等^[33-34]采用微量稀释法发现,连花清瘟胶囊可抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成。史利克等^[35]报道,连花清瘟制剂能降低美罗培南的最小抑菌浓度(MIC),提高耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌(CR-AB)对美罗培南的敏感性,两者联用具有协同作用,其作用机制可能破坏鲍氏不动杆菌细胞膜后,美罗培南再进入其细胞内发挥作用。王艺竹等^[36]研究表明,连花清瘟胶囊水提物不但可抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)生物膜形成,

破坏成熟膜,还能显著减少生物膜中活菌和死菌数量。

2.4 抗肿瘤作用 文翔昊等^[37]通过体外细胞实验发现,连花清瘟胶囊具有抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖并诱导其凋亡的作用。

3 临床应用

3.1 肺部疾病

3.1.1 COVID-19 余平等^[38]报道,连花清瘟颗粒联合阿比多尔能下调 COVID-19 患者的 C 反应蛋白和降钙素原表达,有效缓解临床症状,降低临床转重症率,提高疗效。Liu 等^[39]发现,连花清瘟胶囊联合阿比多尔可以更有效地改善 COVID-19 患者症状,加速 SARS-CoV-2 清除。姚开涛等^[40]通过回顾性研究表明,连花清瘟颗粒能明显改善 COVID-19 患者发热、咳嗽、咳痰、气促症状。柳丽丽等^[41]研究连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的疗效及安全性的过程中,发现连花清瘟胶囊联合阿比多尔治疗 COVID-19 时患者耐受性良好,能缩短患者住院时间及治疗时间。Hu 等^[42]采用多中心、前瞻性、随机对照试验,发现连花清瘟胶囊可显著改善 COVID-19 患者的临床症状,而且未报告严重不良事件。此外,多项临床疗效、网络药理学与系统评价研究也表明,连花清瘟治疗 COVID-19 具有较好的临床疗效^[43-46]。

3.1.2 社区获得性肺炎 胡小清等^[47]报道,连花清瘟胶囊联合注射用头孢呋辛钠时可显著降低社区获得性肺炎患者 TNF-α、超敏 C 反应蛋白、降钙素原等血清标志物水平,有效缓解临床症状,不良反应少。周珍等^[48]通过 Meta 分析发现,连花清瘟胶囊辅助治疗社区获得性肺炎效果良好,可缩短症状缓解时间、影像转归时间,不良反应少。

3.1.3 上呼吸道感染伴肺炎 赵明敬等^[49]观察连花清瘟胶囊在 1 000 例外感风热急性上呼吸道感染患者中的疗效及不良反应,发现该制剂疗效显著,安全性较好。王卫红^[50]报道,连花清瘟胶囊对上呼吸道感染所致肺炎疗效显著,在改善发热、咳嗽等症状和控制肺部感染方面具有良好的效果。张捷等^[51]通过 Meta 分析也表明,连花清瘟胶囊治疗上呼吸道感染的临床效果显著,安全性较好。

3.1.4 小儿肺炎支原体肺炎 陈列强等^[52]报道,连花清瘟颗粒可快速缓解小儿肺炎支原体肺炎患儿临床症状,降低血清炎症因子水平,而且较为安全。吴丽引等^[53]通过 Meta 分析发现,连花清瘟制剂联合西药治疗小儿肺炎支原体肺炎较用西药有一定的优势。

3.2 急性化脓性扁桃体炎 陈雷^[54]发现,连花清瘟胶囊可改善急性化脓性扁桃体炎患者病情,促进体温恢复。

3.3 小儿疱疹性咽峡炎 张凌云^[55]报道,连花清瘟颗粒联合抗病毒西药治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效显著,安全性较好。原全利^[56]通过临床观察研究也表明,连花清瘟颗粒在治疗疱疹性咽峡炎方面疗效确切。

3.4 手足口病 盛雄等^[57]通过临床随机分组观察连花清瘟颗粒治疗 369 例手足口病的临床疗效,发现该制剂可缓解症状,缩短病程,疗效确切。何炜等^[58]通过临床随机分

组观察莲花清瘟颗粒治疗 EV71 手足口病疗效，发现该制剂在体温持续时间、进食改善时间、皮疹结痂时间方面均明显优于对照，疗效显著。莫庆仪等^[59]报道，莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷后儿童手足口病患者血清 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白水平显著降低，表明该制剂可减轻机体炎症反应，迅速缓解相关症状体征，疗效确切。

4 不良反应

4.1 胃肠道 施丽霞等^[60]报道，莲花清瘟制剂主要不良反应表现为腹泻、腹痛、恶心、呕吐、上腹部不适、腹胀等，与方中连翘、金银花、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、大黄等寒凉药材有关^[61]，它们容易损伤脾胃，如果空腹服用则对胃肠道刺激更明显，严重时会引起胃痛、胃寒、食欲不振等，幼儿脾胃功能尚未健全，更容易发生上述不良反应^[62]。因此，为了降低胃肠道反应，建议临床使用莲花清瘟制剂时最好在餐后服用。

4.2 其他 除了胃肠道不良反应外，还有少量关于莲花清瘟胶囊致皮疹和过敏性荨麻疹、瘙痒、神经系统损害等报道^[60-61, 63]，但其过敏原因尚不明确。

5 质量控制

目前，《中国药典》仅以连翘苷为莲花清瘟制剂质量控制指标，尚未涉及其他成分的定量测定和限量标准。李洪斌等^[64]采用 RP-HPLC 法测定莲花清瘟胶囊中盐酸麻黄碱含量，发现该方法准确稳定，重复性好，可用于该制剂质量控制。许红辉等^[65]通过 TLC 法对莲花清瘟制剂中大黄、金银花、薄荷脑、甘草、麻黄进行定性鉴别，并采用 HPLC 法测定连翘苷含量。陈蕾等^[66]通过 HPLC 法测定莲花清瘟胶囊中苦杏仁苷含量，为该制剂质量控制提供科学依据。陈静娴等^[13]通过分散固相萃取-HPLC 法联用技术，建立测定金银花及莲花清瘟胶囊中环烯醚萜苷类成分的提取和分析方法，可为中药及其复方制剂复杂基质中成分的提取、纯化、分析和质量控制研究提供新思路。苏爱国等^[67]通过 HPLC 法建立莲花清瘟胶囊多成分含量测定和指纹图谱分析方法，可为该制剂质量控制提供更可靠的评价依据。

6 展望

近年来，国内外学者对莲花清瘟制剂化学成分、药理作用、临床应用进行了大量研究，虽然目前从中鉴定了 60 种成分，但仍有许多种类不明确，并且在药理作用及机制、临床联合用药（尤其是药物相互作用）方面有待于进一步考察。此外，还应开展莲花清瘟制剂中多种药材和成分分析方法的研究，对建立、完善、提高其质量控制水平具有重要意义。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[2] 王艳勋, 张科源, 黄继汉, 等. 莲花清瘟制剂临床应用的安全性评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(8): 676-681.

[3] 朱建辉. 莲花清瘟制剂临床应用与研究进展[J]. 海峡药学,

2019, 31(11): 200-202.

[4] 张露花, 余芙蓉, 桑文涛, 等. 莲花清瘟治疗流行性感冒的研究现状[J]. 中药与临床, 2019, 10(1): 54-58.

[5] Zhuang W, Fan Z, Chu Y Q, *et al.* Chinese patent medicines in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1066.

[6] 叶祖光, 张广平, 高云航. 莲花清瘟方药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 181-185.

[7] 刘春援, 李晓强, 蔡绍乾. 莲花清瘟胶囊的药理与临床研究进展[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(6): 84-85; 21.

[8] 张创峰, 沈 硕, 宋联强, 等. 莲花清瘟胶囊的化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3222-3225.

[9] 白 雪. 莲花清瘟胶囊化学成分研究[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(22): 187.

[10] 刘金平, 贾伟娜, 李 东, 等. 莲花清瘟胶囊原料药的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(11): 1887-1891.

[11] 毕 丹, 孙云波, 宋联强, 等. 莲花清瘟胶囊化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2018, 49(4): 795-800.

[12] 沈 硕, 张创峰, 魏 峰, 等. 莲花清瘟胶囊的化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2019, 50(4): 814-820.

[13] 陈静娴, 张敏敏, 崔 莉, 等. 分散固相萃取-HPLC 法测定金银花及其成药莲花清瘟胶囊中的环烯醚萜苷类成分 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2850-2856.

[14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案 (2015 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(5): 352-354.

[15] Ding Y W, Zeng L J, Li R F, *et al.* The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130.

[16] 丁新侃. 莲花清瘟药物抗流感病毒的药理分析[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(10A): 32.

[17] 丁月文, 曾丽娟, 李润峰, 等. 莲花清瘟颗粒抗呼吸道合胞病毒感染 BALB/c 小鼠的药效作用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(4): 540-544.

[18] 朱舜亚, 李晓英, 魏云玲, 等. 三种中药处方对 SARS 相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究[J]. 生物技术通讯, 2003, 14(5): 390-392.

[19] Li R F, Hou Y L, Huang J C, *et al.* Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104761.

[20] 陈 爽, 汪 静, 吴栋丽, 等. 基于网络药理学对莲花清瘟中君药治疗 COVID-19 的分子机制探析[J]. 今日药学, 2021, 31(4): 263-270.

[21] Chen X F, Wu Y L, Chen C, *et al.* Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 222-236.

[22] 马 颖, 张 凤, 王 亮, 等. 基于网络药理学探讨莲花清瘟胶囊防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制

[J]. 井冈山大学学报 (自然科学版), 2021, 42(1): 89-95.

[23] Zhang X B, Gao R, Zhou Z B, *et al.* A network pharmacology based approach for predicting active ingredients and potential mechanism of Lianhuaqingwen capsule in treating COVID-19 [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(8): 1866-1876.

[24] 王旭杰, 张菀桐, 王妙然, 等. 基于网络药理学与化学成分研究的连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎作用机制探讨 [J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2020, 22 (9): 3169-3177.

[25] 贾振华, 李红蓉, 常丽萍, 等. 中医学应对疫病的历史回顾与思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 1-7.

[26] Liu M, Gao Y, Yuan Y, *et al.* Efficacy and safety of herbal medicine (Lianhuaqingwen) for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis [J]. *Integr Med Res*, 2021, 10(1): 100644.

[27] 崔雯雯, 金 鑫, 张彦芬, 等. 连花清瘟胶囊对脂多糖致急性肺损伤小鼠 IKK/1κB/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 953-958.

[28] 崔雯雯, 金 鑫, 张彦芬, 等. 连花清瘟胶囊对脂多糖致急性肺损伤小鼠炎症因子和连接蛋白表达的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 213-219.

[29] 许 宁, 平 芬, 徐 鑫, 等. 连花清瘟对细颗粒物致大鼠肺部炎症损伤的拮抗作用研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(27): 3355-3359.

[30] 夏敬文, 陈小东, 张 静, 等. 连花清瘟胶囊对慢性阻塞性肺病的治疗作用 [J]. 复旦学报 (医学版), 2008, 35(3): 441-444.

[31] 唐思文, 张彦芬, 刘克剑, 等. 连花清瘟胶囊对汽车尾气致小鼠肺组织病理损伤及炎症因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 139-143.

[32] 陈之力, 陈玉熹, 邱贤克. 连花清瘟对急性肺栓塞家兔的疗效 [J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(6): 480-484.

[33] 雷洪涛, 马淑骅, 姜秀新, 等. 连花清瘟胶囊抗金黄色葡萄球菌生物膜形成的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(10): 1133-1135.

[34] 雷洪涛, 刘敏彦, 欧阳竞锋, 等. 连花清瘟胶囊抗金黄色葡萄球菌生物膜研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 161-164.

[35] 史利克, 王 悦, 董 星, 等. 连花清瘟联合美罗培南对耐药菌株的体外抑菌实验 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1172-1175.

[36] 王艺竹, 王宏涛, 韩 雪, 等. 连花清瘟胶囊水提物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌细菌生物膜的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 727-729; 790.

[37] 文翔昊, 李 冲, 郭 露, 等. 连花清瘟胶囊对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制与诱导凋亡作用的观察 [J]. 海峡药学, 2014, 26(12): 235-238.

[38] 余 平, 李叶子, 万少兵, 等. 连花清瘟颗粒联合阿比多尔治疗轻度新型冠状病毒肺炎的疗效观察 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(12): 1042-1045.

[39] Liu L, Shi F, Tu P, *et al.* Arbidol combined with the Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule versus arbidol alone in the treatment of COVID-19 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): e24475.

[40] 姚开涛, 刘明瑜, 李 欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.

[41] 柳丽丽, 袁连方, 冯 毅, 等. 阿比多尔联合连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎的临床观察 [J]. 广东医学, 2020, 41(12): 1207-1210.

[42] Hu K, Guan W J, Bi Y, *et al.* Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153242.

[43] 王法财, 沈炳香, 何春远, 等. 连花清瘟颗粒对新型冠状病毒肺炎的临床疗效及其机制的网络药理学研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 93-101.

[44] 王 林, 杨志华, 张浩然, 等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎网络药理学研究与初证 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 772-778.

[45] 张慧月, 吴记勇, 孙 磊, 等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的系统评价与试验序贯分析 [J]. 实用医药杂志, 2020, 37(12): 1110-1114.

[46] 杨 猛, 杨少华, 杨 眉, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的系统评价 [J]. 中国药物评价, 2020, 37(2): 126-130.

[47] 胡小清, 万 宇, 卢 琴, 等. 连花清瘟胶囊联合头孢呋辛治疗社区获得性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3216-3220.

[48] 周 珍, 王素美, 刘艳萍. 连花清瘟胶囊辅助治疗社区获得性肺炎效果及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(33): 133-137.

[49] 赵明敬, 赵晓琴, 赵 威. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床效果评价 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 839-841.

[50] 王卫红. 连花清瘟胶囊在 100 例上呼吸道感染伴肺炎患者中应用疗效观察 [J]. 泰山医学院学报, 2013, 34(2): 128-130.

[51] 张 捷, 张恩艳, 潘敏翔, 等. 连花清瘟胶囊治疗上呼吸道感染疗效和安全性的 Meta 分析 [C] //2016 全国药物流行病学学术年会会议论文集中国药学会会议论文集. 北京: 中国药学会, 2016: 32.

[52] 陈列强, 陈文慧. 连花清瘟颗粒治疗小儿肺炎支原体肺炎 [J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(11): 104-106.

[53] 吴引引, 卢肇骏, 牟艳嫣, 等. 连花清瘟颗粒辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎有效性 Meta 分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(2): 163-168.

[54] 陈 雷. 连花清瘟胶囊治疗急性化脓性扁桃体炎的疗效及对体温恢复时间的影响评价 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(22): 203-204.

[55] 张凌云. 连花清瘟颗粒联合抗病毒治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床疗效分析 [J]. 中国校医, 2020, 34(4): 300-301; 311.

[56]

原全利. 连花清瘟颗粒治疗疱疹性咽峡炎的临床疗效观察 [C] // 中华医学会临床药学会 2014 年全国学术会议论文汇编. 成都: 中华医学会, 2014: 165.

[57]

盛 雄, 沈玲燕, 徐艳丽. 连花清瘟颗粒治疗手足口病 186 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48 (10): 778.

[58]

何 炜, 郑 彬, 李向禹, 等. 连花清瘟颗粒治疗 EV71 手足口病疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23 (2): 152; 161.

[59]

莫庆仪, 梁桂明, 黄晓雯. 连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34 (8): 2402-2406.

[60]

施丽霞, 陈 深, 周 瑾, 等. 连花清瘟制剂 69 例不良反应报告分析 [J]. 海峡药学, 2020, 32 (12): 263-265.

[61]

彭丽丽, 李 岚, 沈 璐, 等. 175 例连花清瘟胶囊致药品不良反应/事件的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12 (12): 753-755; 759.

[62]

白 玉, 谭 红. 连花清瘟胶囊致胃肠道不良反应 1 例 [J]. 中国执业药师, 2014, 11 (1): 47-48.

[63]

郝秀荣. 连花清瘟胶囊致过敏性荨麻疹 1 例 [J]. 社区医学杂志, 2010, 8 (4): 57.

[64]

李洪斌, 熊胜元, 李洪刚. 反相高效液相色谱法测定连花清瘟胶囊中盐酸麻黄碱含量 [J]. 中国药业, 2010, 19 (11): 11-12.

[65]

许光辉, 李晓燕, 张永锋, 等. 连花清瘟胶囊质量标准研究 [J]. 中国药业, 2013, 22 (18): 60-62.

[66]

陈 蕾, 曾晓红. 高效液相色谱法测定连花清瘟胶囊中苦杏仁苷的含量 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (57): 185-186; 190.

[67]

苏爱国, 胡 阳, 张芳芳, 等. 连花清瘟胶囊多成分含量测定及其指纹图谱分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47 (9): 125-127.

化学计量学方法在中药质量标志物中的应用

久 欣, 张慧文, 刘 宏, 刘妍妍, 王焕芸*
(内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要: 中药质量控制和质量标准的建立是制约中医药现代化和国际化发展的关键因素。化学计量学在中药分析中的运用为复杂的中药系统提供了一个有别于传统中药研究的新思路, 而质量标志物概念的提出则为规范中药质量研究和标准建立奠定了基础。本文就化学计量学方法在中药质量标志物研究中的应用展开综述, 对化学计量学在中药相关因素 (产地、品种、炮制和制备工艺) 中差异性质量标志物的辨识, 化学计量学综合系统生物学 (代谢组学、网络药理学等) 以及新兴学术思想 (谱毒相关、中医方证代谢组学) 筛选质量标志物的方面进行了简单的梳理总结, 以期对中药质量标志物的进一步研究和质量控制方面的创新提供理论基础。

关键词: 中药; 质量控制; 质量标志物; 化学计量学

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528 (2021) 12-3416-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 12. 029

中药复方是应用于疾病治疗的复杂体系, 而目前的检测方法较难反映其疗效与成分间的确切关系。基于这一问题, 刘昌孝院士于 2016 年提出了中药质量标志物 (Q-marker) 这一概念^[1], 旨在完善质量控制标准, 促进中医药产业健康发展, 健全国家中药质量标准体系。该概念的提出得到相关科研工作者的广泛关注, 中药质量标志物的研究方法, 研究模式也因此而得到极大丰富。针对如何分析处理所获取的数据信息这个问题, 人们采用了化学计量学方法。

化学计量学是应用数学或统计方法将化学系统的测量

值与系统状态相关联的科学^[2]。其最大特点是在化学研究中引入多变量分析方法, 这与中医辨证论治的思路和君臣佐使的用药思想具有相通之处^[3]。因此, 化学计量学被逐步引入到中药研究当中, 而在中药质量控制方面应用较广泛的是化学计量学的模式识别方法。本文对化学计量学常用的模式识别方法在中药质量标志物中的应用展开综述, 以期对中药质量标志物的研究提供新思路。

1 化学计量学中常用的几种模式识别方法

模式识别是化学计量学的重要组成部分, 同时也是筛选中药质量标志物的关键方法。模式识别技术具有对高维

收稿日期: 2020-10-23

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目 (2019MS08157); 内蒙古医科大学青年领航创新创业团队联盟 (QNLC-2020065); 内蒙古医科大学大学生科技创新 “ 英才培育 ” 项目 (YCPY20200137)

作者简介: 久 欣 (1993—), 女, 硕士生, 从事药物分析学研究。Tel: 15771377549, E-mail: jiuxin312@ qq. com

* 通信作者: 王焕芸 (1966—), 女, 教授, 从事中蒙药药效物质基础研究。Tel: (0471) 6653116, E-mail: whuanyun999@ 163. com