

乳腺增生外用中药复方专利组方用药规律

于淼¹, 马凯², 张婉悦¹, 唐弘宇¹, 杨旭杰^{1*}

(1. 河北中医学院基础医学院, 河北石家庄 050020; 2. 河北中医学院科技处, 河北石家庄 050020)

摘要: **目的** 分证型探讨乳腺增生外用中药复方专利组方用药规律。**方法** 以国家知识产权局官网近二十年收录的治疗乳腺增生的外用中药复方专利为数据来源, 采用古今医案云平台(V2.3.5版)进行频次统计、关联规则、聚类分析、复杂网络分析。**结果** 冲任失调型专利共47项, 用药频率最高的依次为没药、冰片、乳香、莪术、白芷等; 肝郁痰凝型专利共99项, 用药频率最高的依次为乳香、红花、当归、莪术、没药。中药外治乳腺增生使用活血化瘀药最多, 以肝经论治为先, 四气多以温性、平性, 五味多以苦、辛, 冲任失调型兼有热性药, 肝郁痰凝型重于寒性。乳腺增生外用专利中药配伍为临床常用组合。**结论** 中药外治乳腺增生专利以活血化瘀为核心, 在开发专利时可参考不同证型用药规律进行组方, 充分发挥中医辨证论治优势。

关键词: 外用中药复方; 乳腺增生; 古今医案云平台; 用药规律

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)12-4058-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.056

乳腺增生是临床中常见的良性乳腺疾病, 是由于乳腺主质和间质发生增生及复旧不全造成的乳腺组织正常结构紊乱^[1], 临床表现为单侧或双侧的周期性乳房胀痛和出现多发性的乳内肿块^[2]。中医认为, 乳腺增生病属“乳癖”范畴, 多由于情志不遂, 肝气郁结, 或脾失健运, 水湿停聚为痰, 气滞、痰凝、血瘀日久成核; 或因肝肾亏虚, 冲任失调, 气血瘀滞形成乳房肿块^[3]。中医外治乳腺增生有着悠久的历史, 从明代朱丹溪使用三圣膏消散乳癖肿块, 到清代《理渝骈文》^[4]记载:“乳癖, 田鸡皮入半夏三钱, 麝香五厘, 捣饼敷, 帛缚, 约三时解去”, 表明外用中药可通过皮肤渗透使药物直接作用于病变部位, 缓解疼痛, 避免内服药物发生胃肠刺激^[5-6]。

目前, 对中药外治乳腺增生的临床进展研究较多, 但基于专利分析其用药规律的相关研究尚未见报道。因此, 本研究在中医辨证论治思想的指导下按证型对乳腺增生外用中药复方专利文献进行分析, 以期为相关专利申请提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 登录国家知识产权局网站, 通过政务服务-专利-专利检索-专利检索及分析平台-高级检索, “检索式编辑区”中输入“申请日=20000101:20210930 AND 发明名称=(乳腺增生 乳癖) AND 发明名称=(中药 中草药 中成药 中药复方 中药组合)”, 检索申请日在2000年1月至2021年9月间的治疗乳腺增生的中药复方的发明专利。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 ①以治疗乳腺增生为目的; ②专利组成为中药复方的发明专利; ③使用方法明确记载为外用的中药复方专利。

1.2.2 排除标准 ①排除发明为保健品、治疗仪的专利; ②排除药物组成为中药提取物或化学药物或中药与化学药物联合应用的专利; ③排除用药方法为内服、内外同治或使用方法不明确的专利。

1.3 数据库建立 阅读检索到的专利文献的全文内容, 保留符合纳入标准的专利文献, 采用Excel 2016软件建立数据库, 将专利号、专利申请时间、复方药物组成、用药剂型录入数据库。

1.4 分类 根据专利说明书内容, 将对应证型分为冲任失调型(肾阳虚衰归为冲任失调型)、肝郁痰凝型(气滞血瘀、肝郁气滞归为肝郁痰凝型)。若没有提出证型, 则按照说明书中专利功效进行分类。

1.5 数据标准化与数据分析 采用“古今医案云平台(V2.3.5版)”进行分析^[7]按照软件模板要求上传复方药物组成文件, 建立“分析池”, 利用软件“标准化”功能并参照2020年版《中国药典》^[8]与《中药大辞典》^[9], 将药物药名、药性、归经进行统一标准化处理, 再选择软件中的“数据挖掘”功能, 对加入“分析池”的专利组方药物通过中药频次统计、中药性味归经统计、组方药物关联规则、中药聚类分析、复杂网络分析进行统计。

2 结果

2.1 乳腺增生外用中药复方专利生命技术周期 通过检索

收稿日期: 2022-02-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81904321); 河北中医学院科技创新团队项目(202010350036)

作者简介: 于淼(1994—), 女, 硕士, 从事中药复方专利配伍规律研究。Tel: (0311) 89926255, E-mail: 1171145464@qq.com

* **通信作者:** 杨旭杰(1979—), 女, 博士, 教授, 从事中药复方专利配伍规律研究。Tel: (0311) 89926255, E-mail: medicalhistory@sina.com

得到近二十年外用治疗乳腺增生的中药复方专利共计 146 项, 统计 2000 年至 2020 年的专利申请量, 绘制累积专利申请量变化图, 见图 1, 图中实线为累积专利申请量, 虚线为趋势线, 通过对比两者走势, 判断累积专利申请量增长速度。以 S 曲线法判断, 2000 年至 2005 年处于萌芽期, 此时, 专利申请量增长缓慢; 2005 年至 2014 年处于发展期, 此阶段, 累积专利申请量增长较快, 曲线为下凸的; 2015 年后进入成熟期, 曲线开始变为上凸, 年累积专利申请量的增长速度开始放缓, 此阶段科研人员累积的经验较多, 市场同类竞争产品较多, 因此进入成熟期后更应注意总结规律, 挖掘更有潜力的研究方向^[10]。

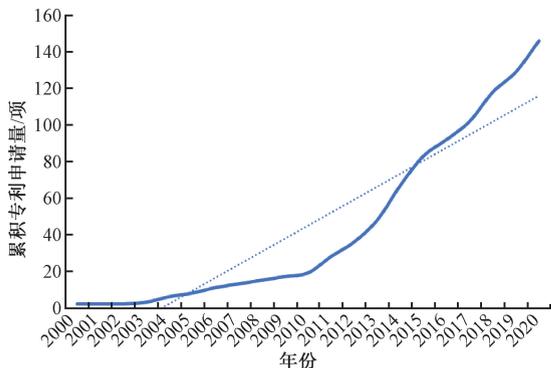


图 1 乳腺增生外用中药复方专利生命技术周期 S 曲线

2.2 高频中药统计

2.2.1 冲任失调型 共纳入专利 47 项, 涉及药物 222 味, 总用药频次 681 次。用药频次 5 次以上的药物有 42 味, 见表 1。频率最高的中药依次为没药 (21 次)、冰片 (20 次)、乳香 (19 次)、莪术 (16 次)、白芷 (15 次)。

2.2.2 肝郁痰凝型 共纳入专利 99 项, 涉及药物 300 味药, 总用药频次 1 277 次。用药频次 10 次以上的药物有 34 味, 见表 2。频率最高中药的依次为乳香 (31 次)、当归 (31 次)、红花 (31 次)、莪术 (30 次)、没药 (30 次)。

2.3 高频中药分类统计 对专利高频中药按照功效类别以《中药学 (第九版)》^[11] 为原则进行分类。将冲任失调型专利用药频次在 5 次以上的药物与肝郁痰凝型专利用药频次在 10 次以上的药物进行分类, 见表 3。两种证型使用最多的药物为活血化瘀药、化痰止咳平喘药。温里药、祛风湿药与止血药是冲任失调型独有的药物, 肝郁痰凝型使用清热药较多。

2.3 中药性味归经统计

2.3.1 冲任失调型 对 222 味中药的四气、五味、归经进行频次分析, 四气以温性 (301 次, 44.20%)、平性 (126 次, 18.50%) 为主, 寒性 (82 次, 12.04%)、微寒 (80 次, 11.75%)、热性 (32 次, 4.70%)、大热 (18 次, 2.64%), 见图 2; 五味以辛 (432 次, 63.44%)、苦 (321 次, 47.14%) 为主, 甘 (170 次, 24.96%)、咸 (74 次, 10.87%)、微苦 (40 次, 5.87%)、酸 (20 次, 2.94%), 见图 3; 归经以肝经 (441 次, 64.76%)、脾经 (318 次, 46.70%) 为主, 心经 (205 次, 30.10%)、肺经 (192 次,

28.19%) 胃经 (191 次, 28.05%)、肾经 (181 次, 26.58%), 见图 4。

表 1 冲任失调型高频中药 (频次 ≥ 5 次)

中药	频次/次	频率/%	中药	频次/次	频率/%
没药	21	44.68	川乌	7	14.89
冰片	20	42.55	大黄	7	14.89
乳香	19	40.43	穿山甲	7	14.89
莪术	16	34.04	草乌	6	12.77
白芷	15	31.91	僵蚕	6	12.77
川芎	14	29.79	延胡索	6	12.77
天南星	14	29.79	血竭	6	12.77
半夏	13	27.66	三七	6	12.77
当归	12	25.53	海藻	6	12.77
肉桂	12	25.53	夏枯草	6	12.77
柴胡	12	25.53	白芍	6	12.77
细辛	12	25.53	黄芪	5	10.64
香附	12	25.53	麝香	5	10.64
三棱	10	21.28	丹参	5	10.64
淫羊藿	10	21.28	杜仲	5	10.64
赤芍	10	21.28	附子	5	10.64
白芥子	9	19.15	皂角刺	5	10.64
青皮	9	19.15	陈皮	5	10.64
丁香	9	19.15	木香	5	10.64
红花	8	17.02	肉苁蓉	5	10.64
干姜	8	17.02	昆布	5	10.64

表 2 肝郁痰凝型高频中药 (频次 ≥ 10 次)

中药	频次/次	频率/%	中药	频次/次	频率/%
乳香	31	31.31	延胡索	16	16.16
当归	31	31.31	皂角刺	16	16.16
红花	31	31.31	海藻	16	16.16
莪术	30	30.30	桃仁	15	15.15
没药	30	30.30	瓜蒌	15	15.15
冰片	29	29.29	白芷	15	15.15
夏枯草	28	28.28	浙贝母	13	13.13
柴胡	27	27.27	白芍	13	13.13
香附	27	27.27	大黄	12	12.12
三棱	25	25.25	王不留行	12	12.12
蒲公英	20	20.20	木香	12	12.12
郁金	20	20.20	牡蛎	11	11.11
川芎	19	19.19	橘核	11	11.11
赤芍	19	19.19	青皮	11	11.11
丹参	17	17.17	黄芪	10	10.10
昆布	17	17.17	麝香	10	10.10
穿山甲	16	16.16	甘草	10	10.10

2.3.2 肝郁痰凝型 对 300 味中药的四气、五味、归经进行频次分析, 四气以温性 (400 次, 31.32%)、寒性 (260 次, 20.36%)、平性 (243 次, 19.03%)、微寒 (188 次, 14.72%) 为主, 见图 5; 五味以苦 (668 次, 52.31%)、辛 (639 次, 50.04%) 为主, 甘 (289 次, 22.63%)、咸

表3 高频中药分类统计

分类	冲任失调型		肝郁痰凝型	
	中药	频次/次	中药	频次/次
活血化痰药	没药、乳香、莪术、川芎、三棱、红花、穿山甲、延胡索、血竭、丹参	112	乳香、红花、莪术、没药、三棱、郁金、川芎、丹参、穿山甲、延胡索、桃仁、王不留行	262
化痰止咳平喘药	天南星、半夏、白芥子、皂角刺、海藻、昆布	52	昆布、皂角刺、海藻、瓜蒌、浙贝母	77
补虚药	当归、白芍、黄芪、杜仲、淫羊藿、肉苁蓉	48	当归、白芍、黄芪、甘草	64
解表药	白芷、柴胡、细辛	39	白芷、柴胡	42
温里药	肉桂、丁香、干姜、附子	34	—	0
理气药	香附、青皮、陈皮、木香	31	香附、青皮、橘核、木香	61
开窍药	冰片、麝香	25	冰片、麝香	39
清热药	赤芍、夏枯草	16	夏枯草、赤芍、蒲公英	67
祛风湿药	川乌、草乌	13	—	0
泻下药	大黄	7	大黄	12
平肝息风药	僵蚕	6	牡蛎	11
止血药	三七	6	—	0

(126次, 9.87%)、微苦(81次, 6.34%)酸(35次、2.74%), 见图6; 归经以肝经(817次, 63.98%)、脾经(497次, 38.92%)为主, 心经(374次, 29.29%)、胃经

(364次, 28.50%)、肺经(340次, 26.62%)、肾经(208次, 16.29%), 见图7。

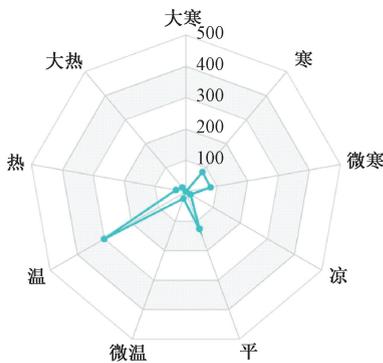


图2 冲任失调型中药四气雷达图

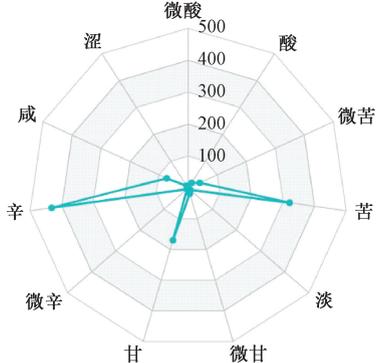


图3 冲任失调型中药五味雷达图



图4 冲任失调型中药归经雷达图

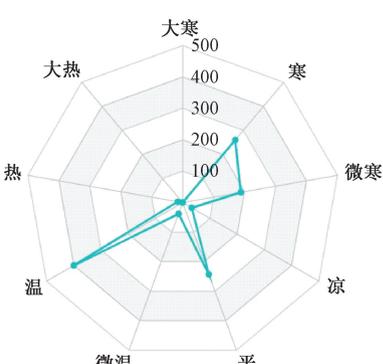


图5 肝郁痰凝型中药四气雷达图

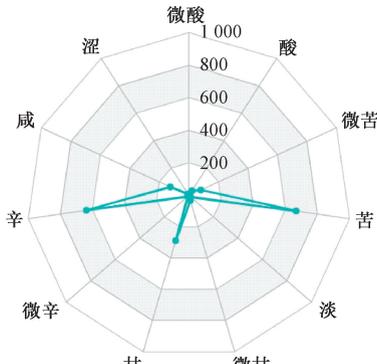


图6 肝郁痰凝型中药五味雷达图



图7 肝郁痰凝型中药归经雷达图

2.4 高频药对

2.4.1 冲任失调型 调整置信度为0.5、支持度为0.15。按照支持度数值降序排列, 取前20位组合, 提升度均大于1, 表明具有正相关性, 高频药对有乳香-没药、半夏-天南星、白芷-没药、三棱-莪术等。见表4。

2.4.2 肝郁痰凝型 调整置信度为0.45、支持度为0.13。按照支持度数值降序排列, 取前21位组合, 提升度均大于1, 表明具有正相关性, 高频药对有乳香-没药、三棱-莪术、

当归-柴胡等。见表5。

2.5 聚类分析

2.5.1 冲任失调型 对使用频次在10次以上的药物进行聚类分析, 距离类型采用欧式距离, 聚类方法采用最长距离法, 当距离大于等于4.5时, 分为5个聚类群, 分别为①半夏、天南星; ②白芷、细辛、冰片、肉桂; ③乳香、没药; ④莪术、三棱; ⑤柴胡、淫羊藿、当归、赤芍、川芎、香附。见图8。

表4 冲任失调型中药关联规则分析

中药	中药	同现频次/次	支持度	置信度	提升度
没药	乳香	18	0.38	0.86	2.13
乳香	没药	18	0.38	0.95	2.13
半夏	天南星	10	0.21	0.77	2.78
天南星	半夏	10	0.21	0.77	2.78
白芷	没药	10	0.21	0.67	1.50
三棱	莪术	9	0.19	0.90	2.64
当归	没药	9	0.19	0.75	1.68
莪术	三棱	9	0.19	0.56	2.63
莪术	乳香	9	0.19	0.56	1.39
白芷	乳香	9	0.19	0.60	1.48
当归	乳香	8	0.17	0.67	1.66
莪术	没药	8	0.17	0.50	1.12
丁香	冰片	8	0.17	0.89	2.09
白芷	冰片	8	0.17	0.53	1.25
当归	川芎	7	0.15	0.58	1.95
川芎	当归	7	0.15	0.50	1.96
川芎	没药	7	0.15	0.50	1.12
肉桂	冰片	7	0.15	0.58	1.36
细辛	冰片	7	0.15	0.58	1.36
细辛	白芷	7	0.15	0.58	1.82

表5 肝郁痰凝型中药关联规则分析

中药	中药	同现频次/次	支持度	置信度	提升度
没药	乳香	27	0.27	0.90	2.87
乳香	没药	27	0.27	0.87	2.87
三棱	莪术	20	0.20	0.8	2.64
莪术	三棱	20	0.20	0.67	2.65
当归	柴胡	16	0.16	0.52	1.91
柴胡	当归	16	0.16	0.59	1.88
三棱	冰片	15	0.15	0.6	2.05
红花	当归	15	0.15	0.48	1.53
当归	红花	15	0.15	0.48	1.53
冰片	三棱	15	0.15	0.52	2.06
柴胡	夏枯草	15	0.15	0.56	1.98
夏枯草	柴胡	15	0.15	0.54	1.98
当归	乳香	14	0.14	0.45	1.44
冰片	莪术	14	0.14	0.48	1.58
莪术	冰片	14	0.14	0.47	1.60
乳香	当归	14	0.14	0.45	1.44
夏枯草	香附	14	0.14	0.50	1.83
香附	夏枯草	14	0.14	0.52	1.84
川芎	红花	13	0.13	0.68	2.17
川芎	当归	13	0.13	0.68	2.17
赤芍	当归	13	0.13	0.68	2.17

2.5.2 肝郁痰凝型 对使用频次在15次以上的药物进行聚类分析,距离类型采用欧式距离,聚类方法采用最长距离法,当距离大于等于6时,分为5个聚类群,分别为①冰片、莪术、三棱;②红花;③香附、夏枯草、瓜蒌;④乳香、没药;⑤当归、柴胡、赤芍、白芷、丹参、蒲公英、郁金、延胡索、昆布、海藻、川芎、桃仁、穿山甲、皂角刺。见图9。

2.6 基于复杂网络分析的组方核心药物统计 本研究将中药作为节点,使用频次越高的药物,节点度越大,两种中药同时出现在同一组方中的频次越高,权重就越大^[12]。

2.6.1 冲任失调型 当权重设置为10时得到8个中药节

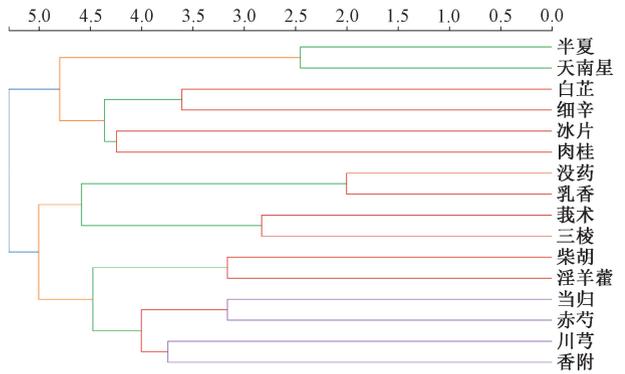


图8 冲任失调型高频中药聚类分析

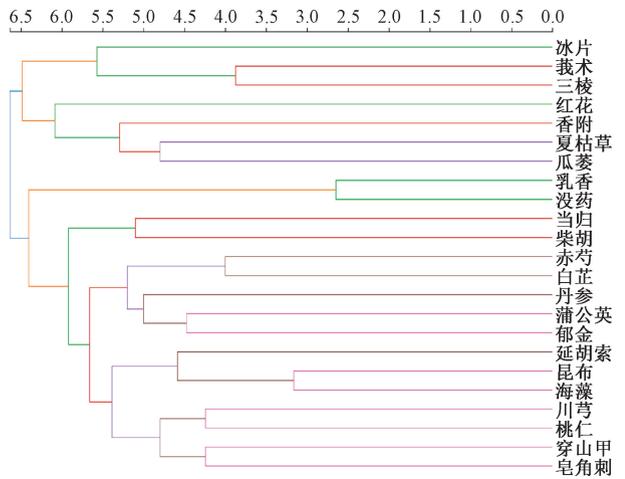


图9 肝郁痰凝型高频中药聚类分析

点,获得核心处方为没药、乳香、白芷、当归、莪术、三棱、半夏、天南星。见图10。

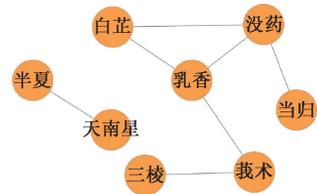


图10 冲任失调型组方核心药物

2.6.2 肝郁痰凝型 当权重设置为14时得到10个中药节点,获得核心处方为乳香、没药、当归、红花、柴胡、夏枯草、香附、三棱、莪术、冰片。见图11。

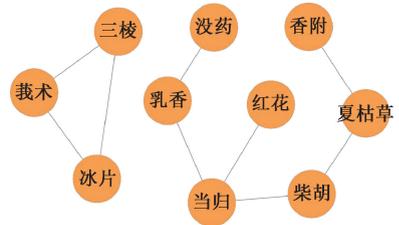


图11 肝郁痰凝型组方核心药物

3 讨论

3.1 中药外治乳腺增生以活血化瘀为首要治则 治疗冲任失调型与肝郁痰凝型中使用最多的药物均为活血化瘀类药,

多种病机均可导致瘀血，当肝失疏泄，气机郁滞，血行不畅可致瘀血；或肝郁化火，“血受热则煎熬成块”^[13]；或痰湿阻滞，血运受阻形成瘀血。又因乳腺增生病程较长，缠绵不愈，治疗时以血入手，既可减小肿块消除病灶，又可避免瘀血加重病情。化痰散结在治疗乳腺增生时发挥着重要作用，当肝郁气滞，可致经脉气机不通，气滞痰结；或肝木克土，脾失健运，湿浊内生，聚而成痰；或经络不通，血行不畅则成瘀，痰瘀凝结，形成乳癖，使用化痰散结药以消散乳房肿块，减轻疼痛。

乳香、没药为两种证型的共同高频药物，两者皆为活血止痛药，乳香长于行气，没药长于活血。冰片是使用频率较高的药物，冰片外用不仅可以清热泻火止痛，还可促进其他药物透过皮肤发挥功效，提高整体外用药物的透皮吸收利用效率^[14]。两种证型都使用了大黄，大黄虽然为泻下药，但外用大黄可逐瘀通经，消肿止痛。

3.2 中药外治乳腺增生以肝论治为先，四气多以温性，五味多以苦、辛 中药归经方面，中药外治乳腺增生归肝经药物使用最多，从病机来看，“乳癖由肝气不舒，郁结而成”^[15-16]，且“女子以肝为本”^[17]，治疗乳腺增生当以治肝为先。从经络循行来看，足厥阴肝经，上贯肝、膈，布胸胁，至乳下方，绕乳头。

其中冲任失调型使用脾经、肾经药物高于肝郁痰凝型。冲为血海，脾为气血生化之源，脾虚气血生化不足，导致冲任虚损。肾藏精，若肾气亏虚，天癸不足，则冲任无以充养，因此冲任失调型乳腺增生用归脾、肾经药较多。

四气方面最常用温性药，通常情况下理气药、活血药多为温性，例如川芎、红花。平性药的使用也较为常见，结合高频中药来看，治疗乳腺增生的平性药多为性平力峻之品，例如三棱、王不留行、香附等。五味方面最常用苦味药，苦味药能泄能燥，可清热燥湿、软坚散结；辛味药能散能行，可行气行血、通络散结。

冲任失调型用热性药较多，热性药可温经通络，散寒止痛；肝郁痰凝型使用寒性药较多，提示存在郁久化火的情况，使用苦寒之品以清热。

3.3 乳腺增生外用配伍为临床常用组合 两种证型共同的高频药对有乳香-没药、三棱-莪术等。三棱-莪术擅长治疗气滞血瘀证，可用于消散气滞血瘀导致的乳腺肿块，两者配伍使用相得益彰。治疗冲任失调型乳腺增生的高频药对有半夏-天南星，两者为瘰疬膏的组成药对，相须使用治瘰疬痰核。治疗肝郁痰凝型的高频药对有赤芍-当归，可凉血活血，散瘀止痛，该药对具有较强的活血化瘀功能^[18]。

聚类分析发现，两种证型皆中存在临床常用组合，如柴胡、当归、赤芍、川芎等。柴胡、当归是治疗气滞血瘀的重要配伍，两者是逍遥散的组成药物，是治疗乳腺增生的经典方剂。冲任失调型可分为化痰散结类、解表散寒助阳类、活血化瘀类、活血理气类。其中，香附、当归、川芎是身痛逐瘀汤的组成药物；香附、川芎为柴胡疏肝散、散偏汤的组成。肝郁痰凝型可分为活血化瘀类、行气散结类、活血行气

类。其中第5组的药物最多，包含理气止痛药、活血凉血药以及化痰散结药。白芷、穿山甲为仙方活命饮的组成药物，可散结消肿止痛；白芷、当归、赤芍都具有止痛的功效，本组药物配合使用可疏肝行气、活血散瘀止痛。

3.4 冲任失调用药偏温补，肝郁痰凝用药偏清热 通过高频中药统计可知，冲任失调型乳腺增生使用温里药较多，有肉桂、丁香、干姜、附子等以温通经脉、散寒止痛。治疗肝郁痰凝型乳腺增生使用清热药较多，高频药物中夏枯草、郁金等药，夏枯草善清泻肝火，消肿散结，常与柴胡同用治疗乳房胀痛、乳癖。郁金可活血祛瘀止痛，疏肝行气解郁，既可治疗气滞血瘀之证，又善清降火热治肝郁化火之证。

同为化痰药的使用，冲任失调型乳腺增生使用辛温的半夏、天南星、白芥子燥湿化痰散结，肝郁痰凝型则使用瓜蒌、浙贝母以清热化痰。清热化痰药在治疗肝郁痰凝型乳腺增生时发挥重要作用，陈莘田提出：“病起于郁，郁则生火，火气消长，坚硬如石，由渐生痰，痰凝气阻，两乳结癖。”^[19]又或过食肥甘厚腻、辛辣之品，食积郁结化热化火，阳明之血热盛，耗伤阴液，导致痰热搏结生成肿块，使用清热化痰药以软坚散结、泻热化痰消肿。

3.5 冲任失调乳腺增生用药以活血化瘀、燥湿化痰为主，肝郁痰凝型以活血化瘀、疏肝理气、清热化痰为主 通过复杂网络分析可知，冲任失调型乳腺增生外用药物组成有没药、乳香、白芷、当归、莪术、三棱、半夏、天南星。结合高频用药分析，冲任失调乳腺增生以活血化瘀、燥湿化痰为主要治法，配伍使用补阳药、温里药以温肾助阳、调摄冲任。肝郁痰凝型乳腺增生外用药物组成有乳香、没药、当归、红花、柴胡、夏枯草、香附、三棱、莪术、冰片。结合高频用药分析，发现治疗肝郁痰凝型乳腺增生时围绕活血化瘀、疏肝理气、清热化痰用药。

4 总结与展望

外用中药专利乳腺增生用药以活血化瘀、化痰散结为主，以肝经论治为先，四气多温性，五味多苦、辛，专利用药配伍组合多以临床常用组合与经典古方为源泉。

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则，分证型研发专利可以充分发挥中医辨证论治的优势，在活血化瘀药的基础上，对于冲任失调型乳腺增生，配伍温肾助阳药以调摄冲任；对于肝郁痰凝型乳腺增生，配伍疏肝理气、清热化痰药以行气化痰。随着技术的发展，外用中药的剂型已逐渐从传统的膏药、油膏发展为巴布剂、凝胶膏剂，涂膜剂等^[20]，先进的剂型可以促使外用中药发挥更好的疗效。在今后的专利新药研发及专利申请中，除了创新改良处方，还可从改进剂型入手，以现有的专利文献用药规律为参考，根据证型灵活配伍，借助先进的外用剂型技术，开发出质量更高、疗效更好的优质专利。

参考文献：

[1] 马薇, 金泉秀, 吴云飞, 等. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759-762.

- [2] 左文述. 现代乳腺肿瘤学[M]. 2版. 济南: 山东科学技术出版社, 2006; 1382-1389.
- [3] 李曰庆, 何清湖. 中医外科学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2018; 111.
- [4] 吴师机. 理喻骈文[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006; 161.
- [5] 李文杰, 郭新荣, 蒋 啸, 等. 中药外敷治疗乳腺增生用药规律分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 106-111.
- [6] 赵静雪, 何梅孜. 中药复方专利申请文件撰写[J]. 中国科技信息, 2021(9): 24-26; 12.
- [7] 王伟斌, 李敬华, 王映辉, 等. 基于古今医案云平台的中医药治疗尿路感染用药规律研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2018, 20(12): 2262-2268.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [9] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [10] 马天旗. 专利分析——方法、图表解读与情报挖掘[M]. 北京: 知识产权出版社, 2015; 15.
- [11] 钟赣生. 中药学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [12] 韩 楠, 乔少杰, 李天瑞, 等. 面向复杂网络的中药方剂配伍规律挖掘算法[J]. 计算机科学与探索, 2017, 11(7): 1159-1165.
- [13] 王清任. 医林改错[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 26.
- [14] 赵洋洋, 郭玉洪, 黄汕梅, 等. 冰片引经作用的探讨及其分子机制研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 150-155.
- [15] 高秉钧. 疡科心得集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000; 163.
- [16] 李 璇, 刘宇飞, 樊英怡, 等. “香附-郁金”药对治疗乳腺增生病的药理机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(1): 43-48; 54.
- [17] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008; 491.
- [18] 罗年翠, 丁 雯, 钱大玮, 等. 当归补血-活血药对功效取向研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 240-246.
- [19] 陈莘田. 中医古籍珍稀抄本精选·陈莘田外科方案[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004; 219-224.
- [20] 朱朝军, 韩 炜, 吕佳康, 等. 中医外科外用剂型特点及剂型创新的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(14): 1728-1731.

HPLC-MS/MS 法鉴定丹参与紫丹参的水溶性成分

张立国, 黄凯雯, 倪力军, 栾绍嵘*
(华东理工大学化学与分子工程学院, 上海 200237)

摘要: 目的 HPLC-MS/MS 法分析丹参与紫丹参水溶性成分的差异。方法 丹参与紫丹参水提取物的分析采用 Hypersil Gold C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相 0.05% 甲酸-乙腈, 梯度洗脱; 柱温 25 °C; 体积流量 0.3 mL/min。采用电喷雾离子源 (ESI); 喷雾电压 3.2 kV; 负离子模式, 质量扫描范围 *m/z* 100~1 500; 鞘气体积流量 45 L/min; 辅助气体积流量 10 L/min; 毛细管温度 375 °C。依据保留时间、相对分子量及质谱裂解碎片, 结合文献对水溶性成分进行分析。结果 共鉴定出 20 种成分, 包括 yunnaneic acid 类 4 种、酚酸类 12 种、有机酸类 3 种和未知物 1 种。两者均含有丹参素、咖啡酸、紫草酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 等成分, yunnaneic acid 类物质为紫丹参的特征成分, 在丹参中仅鉴别出 yunnaneic acid D, 且含量极低。结论 本研究鉴定比较了丹参与紫丹参中的水溶性成分, 对比推知 yunnaneic acid 类物质为丹参和紫丹参水溶性成分存在显著差异的主要因素。

关键词: 丹参; 紫丹参; 水溶性成分; HPLC-MS/MS

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)12-4063-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.057

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎^[1], 其化学成分包括以萜类化合物为主的脂溶性成分和酚酸类化合物为主的水溶性成分^[2-3], 具有活血化瘀、凉血消肿、清心除烦等功效。紫丹参为唇形科植物云

南鼠尾草 *Salvia yunnanensis* C. H. Wright 的干燥根与根茎, 其化学成分包括以萜类^[2] 为主的脂溶性成分和以酚酸类^[2,4] 及 yunnaneic acid 类成分^[5-6] 为主的水溶性成分, 具有活血调经、祛瘀止痛、安神除烦等功效。因丹参和紫丹参

收稿日期: 2021-07-21

作者简介: 张立国 (1963—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药新药开发及制药工程。Tel: 13901685830, E-mail: zlgfyt@163.com

* 通信作者: 栾绍嵘 (1971—), 女, 博士, 高级工程师, 研究方向为色谱与中药质量分析。E-mail: hardtimes@ecust.edu.cn