

· 综述 ·

颠倒散治疗痤疮的药效物质基础、作用机制研究进展
及质量标志物的预测分析[△]高芳芳^{1,2,3,4,5}, 单晓晓^{1,2,3,4,5}, 张瑞雪^{1,2,3,4,5}, 张彩云^{1,2,3,4,5*}, 徐宁雯^{1,2,3,4,5}, 张玟^{1,2,3,4,5},
郭蕊含^{1,2,3,4,5}, 葛坤坤^{1,2,3,4,5}

1. 安徽中医药大学 药学院 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012;
2. 安徽省教育厅现代药物制剂工程技术研究中心, 安徽 合肥 230012;
3. 安徽省道地中药材品质提升创新协同中心, 安徽 合肥 230012;
4. 安徽省中医药科学院 药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012;
5. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

[摘要] 颠倒散出自清代《医宗金鉴》，主治酒渣鼻、肺风粉刺，是现代临床上治疗黑头粉刺、脂溢性皮炎和丘疹性脓疱型痤疮的经典方剂。从颠倒散治疗痤疮的中医理论基础、临床应用基础、化学成分分析和作用机制角度进行整理，阐述了颠倒散治疗痤疮的药效物质基础。从质量传递和成分可溯性、成分特异性、成分与有效性关联、复方配伍环境及成分可测性角度预测了颠倒散治疗痤疮的质量标志物（Q-marker），结果提示大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、单质硫可作为颠倒散治疗痤疮的 Q-marker。本研究为深入探究经典方剂颠倒散治疗痤疮的药效物质基础、质量把控和作用机制等研究提供参考。

[关键词] 颠倒散；痤疮；药效物质基础；作用机制；质量标志物

[中图分类号] R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)04-0930-13

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20220905001

Pharmacodynamical Material Basis and Mechanism of Diandao Powder in the Treatment of Acne
and Predictive Analysis of Its Q-markersGAO Fang-fang^{1,2,3,4,5}, SHAN Xiao-xiao^{1,2,3,4,5}, ZHANG Rui-xue^{1,2,3,4,5}, ZHANG Cai-yun^{1,2,3,4,5*}, XU Ning-wen^{1,2,3,4,5},
ZHANG Wen^{1,2,3,4,5}, GUO Rui-han^{1,2,3,4,5}, GE Kun-kun^{1,2,3,4,5}

1. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
2. Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, Anhui Education Department (AUCM), Hefei 230012, China;
3. Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials Quality Improvement Innovation Collaborative Center, Hefei 230012, China;
4. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
5. Anhui Key Laboratory of Compound Chinese Materia Medica, Hefei 230012, China

[Abstract] Diandao Powder (DDP), originated from *Golden Mirror of the Medical Tradition (Yizong Jinjian)* in the Qing Dynasty, is a classic prescription for treating liquor residue, pulmonary wind acne, blackhead acne, seborrheic dermatitis, and popular pustular acne in modern clinical practice. In this study, the pharmacodynamical material basis of DDP in the treatment of acne was described from the perspective of the theoretical basis of traditional Chinese medicine, the basis of clinical application, and its chemical composition. After reviewing the mechanism of DDP, its Q-markers in the

[△] **[基金项目]** 安徽省科技重大专项 (202203a07020031); 安徽省教育厅基金项目 (KJ2021ZD0065); 安徽省教育厅自然科学基金重点项目 (KJ2019A0432); 安徽中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (202110369019)

^{*} **[通信作者]** 张彩云, 博士, 教授, 研究方向: 中药复方制剂和缓控释纳米制剂及药代动力学; E-mail: cyzhang6@ustc.edu.cn

treatment of acne were predicted from the perspectives of quality transmission, component traceability, component specificity, association between components and effectiveness, compatibility environment of compound, and component measurability. The results suggested that rhein, emodin, aloe-emodin, and elemental sulfur could be used as Q-markers for DDP in the treatment of acne. This study provided scientific references for further exploring the efficacy basis, quality control, and mechanism of the classic prescription DDP in the treatment of acne.

[Keywords] Diandao Powder; acne; pharmacodynamical material basis; mechanism; Q-markers

痤疮是一种常见的毛囊皮脂腺慢性炎症性皮肤病,表现为粉刺、丘疹、脓疱、囊肿、结节及个体面部或身体继发的萎缩性或增生性疤痕^[1-2]。这种常见的皮肤病影响着全世界85%的年轻人^[3]。据统计,几乎所有国家痤疮的患病率都在逐年上升^[4]。痤疮不仅影响个人美观,而且会引发心理疾病,因而受到医学皮肤研究领域的广泛关注^[5]。目前痤疮的治疗方法包括局部治疗、全身性抗生素治疗、激素制剂治疗、异维甲酸治疗、杂项疗法和物理疗法等^[6]。其中,13-顺式维甲酸是目前治疗痤疮的有效药物,但其具有显著的致畸性等不良反应,其他抗生素类药物也表现出耐药性差、不良反应严重等不足^[7]。

颠倒散出自《医宗金鉴》(外科心法要诀),由大黄、硫黄各等分组成,是中医治疗肺风粉刺(痤疮)、面油风(脂溢性皮炎)、酒渣鼻等皮肤病的经典外用制剂^[8]。本文整理了颠倒散中医理论基础、临床应用基础、化学成分及作用机制研究现状,阐明了颠倒散在治疗痤疮方面的药效物质基础。基于2016年刘昌孝院士提出的中药质量标志物(Q-marker)研究方法^[9]与判断依据,从质量传递和成分可溯性、成分特有性、成分与有效性关联、复方配伍环境及成分可测性角度预测了颠倒散治疗痤疮的Q-marker^[9],为探究颠倒散药效物质基础、质量控制指标及其治疗痤疮的科学内涵提供参考。

1 颠倒散治疗痤疮的药效基础

1.1 中医理论基础

中医最早在《黄帝内经》中记载了有关痤疮的描述,《黄帝内经素问直解》曰:“汗出见湿,乃生痤疮……劳汗当风,寒薄为皴,郁乃痤”^[10]。《诸病源候论校释》载“面疮者,谓面上有风热气生疮头如米大,亦如谷大,白色者是”^[11]。《外科正宗》载“肺风、粉刺、酒皴鼻,三名同种,粉刺属肺,皴鼻属脾,总皆血热郁滞不散所致。”^[12]《外科启玄》中记载“痤疮乃肺气不清,受风而生,或冷水洗面,热血凝结而成”^[13]。《医宗金鉴》(外科心法总诀)

记载“此证由肺经血热而成。每发于面鼻,起碎疙瘩,形如黍屑,色赤肿痛,破出白粉汁”^[8]。可见,古代医家均认识到痤疮的发生与肺胃血热、感受外邪风热有关。近年来,随着中医对痤疮病因病机的进一步研究发展,在传统的病因病机“肺热、血热、风热”的基础上,还提出了与肝失调、脾胃失调、肾失调、冲任失调、血瘀及与各自体质相关的新理论^[14-15]。

颠倒散是治疗痤疮的经典外用方剂,原方记载为“肺风粉刺肺经热,面鼻疙瘩赤肿疼,破出粉汁或结屑,枇杷颠倒散倒自收功。颠倒散,大黄、硫黄各等分。研细末,共合一处,再研匀,以凉水调敷”^[8]。方中大黄味苦,性寒,有清热解毒的作用;而硫黄味辛,性温,杀虫止痒;两药寒热颠倒,故曰颠倒散。颠倒散全方具有凉血活血、解毒杀虫之功效,对痤疮、脂溢性皮炎、酒渣鼻等疗效显著^[16]。

1.2 临床应用基础

王建修^[17]在治疗寻常性痤疮的疗效实验中,以口服痤疮合剂、外用颠倒散为治疗组,口服盐酸多西环素片、外用复方氯霉素酊为对照组进行研究,结果发现治疗组总有效率为86.25%,对照组总有效率为72.50%,显示出中药复方在多因素致痤疮的治疗中有独特的优势。董玉洁等^[18]用采用复方珍珠暗疮片联合加味颠倒散面膜治疗青少年面部痤疮脾胃湿热证,结合饮食指导和情志调理,结果发现总有效率达93.98%,优于单纯化学药治疗,且联合给药组的红斑和色素沉着积分、面部刺激性反应的发生率均低于单独复方珍珠暗疮片给药组,最终证明了复方珍珠暗疮片联合加味颠倒散面膜的临床价值。彭勇等^[19]用颠倒散石膏倒膜外治轻中度寻常痤疮,4周后治疗总有效率达84.62%,得出了颠倒散石膏倒膜外治轻中度寻常痤疮疗效确切、对皮肤屏障功能有一定改善作用的结论。林春国等^[20]使用五味消毒饮联合颠倒散外用治疗脓疱性痤疮,有效率达84.85%,且对患者生活质量有明显改善。张瑞雪等^[21]给予痤疮患者刮痧结合颠倒散外涂护治,发现联合颠倒散治疗

有效改善了痤疮症状。曹洋等^[22]用双波长激光联合颠倒散治疗肺胃热盛型玫瑰痤疮,有效率为81.5%,与对照组相比临床疗效更好,且不良反应少。王亚莎等^[23]以颠倒散石膏倒模配合美诺平颗粒治疗痤疮,实验结果表明该治疗方案有效改善了性激素、炎性因子水平,改善情绪状态,并减少了不良反应的发生,临床痤疮患者的治疗效果显著。王燕^[24]在黄连软膜配合颠倒散外用治疗痤疮中发现其有效率达95.74%,且不良反应少。景万仓^[25]在消痤疮汤内服及古方颠倒散外敷治疗痤疮的设计方案中,发现该设计内外联合有效改善了痤疮症状,且用药安全。以上临床应用均证明颠倒散在痤疮治疗

上的重要作用,为颠倒散治疗痤疮提供了经验参考和应用基础。

1.3 颠倒散的化学成分分析

颠倒散中大黄的化学成分主要包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、色原酮类、黄酮类、鞣质类成分,还有挥发油、甾醇类及有机酸类等化合物^[26-46]。本文对近年来国内外相关文献进行综述,总结了大黄中120种化学成分,其中包括36个蒽醌类成分、24个蒽酮类成分、21个二苯乙烯类成分、6个苯丁酮类成分、8个色原酮类成分、25个鞣质类成分(表1)。颠倒散中硫黄的化学成分主要是单质硫(S)^[47]。

表1 颠倒散中各类化学成分

序号	分类	名称	分子式	参考文献
1	蒽醌类	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	[26]
2		大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[26]
3		大黄酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[26]
4		大黄素甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[26]
5		芦荟大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[26]
6		土大黄素	C ₁₅ H ₁₁ O ₅	[26]
7		异大黄素	C ₁₅ H ₁₁ O ₅	[26]
8		虫漆酸D	C ₁₆ H ₁₁ O ₆	[26]
9		羟基大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[26]
10		8-O-甲基大黄酚	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	[26]
11		大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
12		大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[26]
13		大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[26]
14		大黄酚二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[26]
15		大黄素-1-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
16		大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
17		大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
18		大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[26]
19		大黄酸二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₈	[26]
20		芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
21		芦荟大黄素二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₇	[26]
22		大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[26]
23		大黄素甲醚-8-O-β-D-龙胆二糖苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₆	[26]
24		大黄酚-8-O-β-D-(6'-O-没食子酰基)二葡萄糖苷	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₃	[26]
25		芦荟大黄素-1-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
26		芦荟大黄素-ω-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[26]
27		6-甲基-大黄酸	C ₁₆ H ₁₀ O ₆	[26]
28		6-甲基-芦荟大黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[26]
29		大黄酚-8-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[26]
30		大黄素甲醚-8-O-β-D-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	[27]
31		芦荟大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₁	[27]
32		大黄酚-1-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₀	[27]

续表 1

序号	分类	名称	分子式	参考文献
33	蒽酮类	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₁	[27]
34		大黄酚-8- <i>O</i> -(6'-乙酐基)-吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[28]
35		大黄酚-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -丙二酐)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₂	[28]
36		大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -丙二酐)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₃	[28]
37		掌叶大黄二蒽酮 A	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[29]
38		掌叶大黄二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₂ O ₇	[29]
39		掌叶大黄二蒽酮 C	C ₃₀ H ₂₂ O ₇	[29]
40		大黄二蒽酮 A	C ₃₀ H ₂₀ O ₉	[29]
41		大黄二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₀ O ₁₀	[29]
42		大黄二蒽酮 C	C ₃₁ H ₂₂ O ₉	[29]
43		大黄素二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[29]
44		番泻苷元 C	C ₃₀ H ₂₀ O ₉	[29]
45		番泻苷元 A	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[29]
46		番泻苷元 B	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[29]
47		番泻苷 A	C ₄₂ H ₃₈ O ₂₀	[29]
48		番泻苷 B	C ₄₂ H ₃₈ O ₂₀	[29]
49		番泻苷 C	C ₄₂ H ₄₀ O ₁₉	[29]
50		番泻苷 D	C ₄₂ H ₄₀ O ₁₉	[29]
51		番泻苷 E	C ₄₂ H ₄₂ O ₁₈	[29]
52		番泻苷 F	C ₄₂ H ₄₂ O ₁₈	[29]
53		大黄酸苷 A	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[29-30]
54		大黄酸苷 B	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[29-30]
55		大黄酸苷 C	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[29-30]
56		大黄酸苷 D	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[29-30]
57	二苯乙烯类	revandchinone-1	C ₃₄ H ₄₆ O ₆	[31]
58		revandchinone-2	C ₄₃ H ₆₆ O ₅	[31]
59		revandchinone-3	C ₃₇ H ₅₄ O ₅	[31]
60		revandchinone-4	C ₃₃ H ₄₈ O ₇	[31]
61		丹叶大黄素	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	[32]
62		丹叶大黄素-3'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	[32]
63		异丹叶大黄素	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	[32]
64		土大黄苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	[32]
65		土大黄苷-2"- <i>O</i> -没食子酸酯	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₃	[32]
66		土大黄苷-6"- <i>O</i> -没食子酸酯	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₃	[32]
67		异土大黄苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	[32]
68		去氧丹叶大黄素	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	[32]
69		去氧土大黄苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₈	[32]
70		去氧土大黄苷-6"- <i>O</i> -没食子酸酯	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₂	[32]
71		白皮杉醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	[32]
72		白皮杉醇-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -(6"- <i>O</i> -没食子酰)-吡喃葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₂	[33]
73		白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	[33]
74		白藜芦醇 3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	[33]
75		白藜芦醇-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	[33]
76		白藜芦醇-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -(6"- <i>O</i> -没食子酰)-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₂	[34-35]
77		顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	[35]
78		顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	[36]
79		顺式-3,5-二羟基-4'-甲氧基芪-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₈	[37]

续表 1

序号	分类	名称	分子式	参考文献
80	苯丁酮类	顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3- <i>O</i> - β -D-(2"- <i>O</i> -没食子酰)吡喃葡萄糖苷	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₂	[38]
81		顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3- <i>O</i> - β -D-(6"- <i>O</i> -没食子酰)吡喃葡萄糖苷	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₂	[38]
82		莲花掌苷	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₁	[38]
83		异莲花掌苷	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₁	[38]
84		4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₇	[38]
85		4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'- <i>O</i> - β -D-(2"-6"- <i>O</i> -桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷	C ₃₁ H ₃₂ O ₁₄	[39-40]
86	色原酮类	4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'- <i>O</i> - β -D-(2"- <i>O</i> -没食子酰基-6"- <i>O</i> -桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷	C ₃₂ H ₃₂ O ₁₂	[39-40]
87		4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'- <i>O</i> - β -D-(2"- <i>O</i> -没食子酰基-6"- <i>O</i> - <i>p</i> -香豆酰基)-吡喃葡萄糖苷	C ₃₂ H ₃₂ O ₁₃	[39-40]
88		2,5-二甲基-7-羟基色原酮	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	[41-42]
89		2-甲基-5-丙酮-7-羟基色原酮	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	[41-42]
90		2-甲基-5-羧甲基-7-羟基色原酮	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	[41-42]
91		2-(2'-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	[41-42]
92		2-(2'-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮-7- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₁₉ H ₂₃ O ₁₀	[41-42]
93		2,5-二甲基-7-甲氧基色原酮	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	[41-42]
94		aloesone-7- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷	C ₁₉ H ₂₂ O ₁₀	[41-42]
95		2-甲基-5-(2'-oxo-4'-羟丁基)-7-羟基色原酮-7- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₅ O ₁₁	[41-42]
96	鞣质类	(+)-表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[43-44]
97		(+)-表儿茶素 5- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	[43-44]
98		(+)-表儿茶素 7- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	[45-46]
99		(+)-表儿茶素 3'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	[45-46]
100		(+)-表儿茶素 4'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	[45-46]
101		(+)-表儿茶素 7,3'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[45-46]
102		(+)-表儿茶素 5,3'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[45-46]
103		(+)-表儿茶素 5,4'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[45-46]
104		(+)-表儿茶素 3',4'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[45-46]
105		(+)-表儿茶素 8- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	[45-46]
106		(+)-表儿茶素 6- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	[45-46]
107		原花青素 B-1	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[45-46]
108		原花青素 B-1-3- <i>O</i> -没食子酸	C ₃₇ H ₃₀ O ₁₆	[45-46]
109		原花青素 B-1-8- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₃₇ H ₃₅ O ₁₇	[45-46]
110		原花青素 B-1-6- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₃₇ H ₃₅ O ₁₇	[45-46]
111	原花青素 B-2	原花青素 B-2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[45-46]
112		原花青素 B-2-3'- <i>O</i> -没食子酸	C ₃₇ H ₃₀ O ₁₆	[45-46]
113		原花青素 B-2-8- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₃₆ H ₃₅ O ₁₇	[45-46]
114		原花青素 B-2-6- <i>C</i> - β -D-葡萄糖苷	C ₃₆ H ₃₅ O ₁₇	[45-46]
115		原花青素 C-1-3',3"-di- <i>O</i> -没食子酸	C ₅₉ H ₄₆ O ₂₆	[45-46]
116		原花青素 C-1-3,3',3"-tri- <i>O</i> -没食子酸	C ₅₉ H ₄₆ O ₂₆	[45-46]
117		原花青素 B-7	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[45-46]
118		原花青素 B-7-3- <i>O</i> -没食子酸	C ₃₇ H ₃₀ O ₁₆	[45-46]
119		<i>d</i> -儿茶素	C ₁₅ H ₁₆ O ₇	[45-46]
120		原花青素 B-3	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[45-46]

现代药理研究结果表明, 大黄中的活性成分具有保肝、利尿、抑菌、抗炎、泻下、抗病毒、抗脂质过氧化、解热、镇痛、凉血等广泛的药理作用^[48-53]。颠

倒散中各类成分的药理作用见表 2, 为颠倒散治疗痤疮的药效物质基础、作用机制研究及 Q-marker 的预测分析提供参考。

表2 颠倒散中各类成分的药理作用

分类	主要代表成分	主要药理作用	参考文献
单核蒽醌类	大黄酚、大黄素、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸	保肝、利尿、抗肿瘤、消除氧自由基、抗炎及抑菌	[48]
双核蒽醌类	番泻苷A、番泻苷B、番泻苷C、番泻苷D	泻下	[49]
二苯乙烯类	白藜芦醇、白皮杉醇	抗艾滋病、抗癌、抗病毒、抗脂质过氧化、降血糖、调血脂、抗组织损伤、保肝、神经保护等	[50]
苯丁酮类	莲花掌苷、异莲花掌苷	解热、镇痛	[51]
色原酮类	2,5-二甲基-7-羟基色原酮、2-甲基-5-丙酮-7-羟基色原酮	解热、镇痛	[51]
鞣质类	(+)-表儿茶素、 <i>d</i> -儿茶素、原花青素B-1	凉血	[52]
无机元素	单质硫	解毒、杀虫、止痒、疗疮	[53]

2 颠倒散治疗痤疮的作用机制研究

痤疮是一种常见的、由多种细菌引起的毛囊皮脂腺慢性炎症，炎症反应贯穿整个痤疮病理变化的全过程，且身体的免疫应答在不同程度上加重了痤疮的临床表现^[54]。近年来相关研究从溶解角质、抑制皮脂分泌、抗痤疮丙酸杆菌和抗炎等角度揭示了颠倒散中大黄和硫黄治疗痤疮的相关作用机制^[55-66]。

2.1 溶解角质、抑制皮脂分泌

硫黄与皮肤接触后，产生的硫化氢等硫化物具有一定刺激性，能促进毛孔开放，既能排泄掉堵塞毛孔的皮脂，又能使药物直接渗透到毛囊及皮脂腺处，进而杀灭虫疥和多种细菌，有效去除油脂、软化表皮^[55]。范近林^[56]研究发现硫黄是皮肤胶层剥离剂和角化促成剂，可溶解皮肤角质层，抑制皮脂溢漏。余彬等^[57]关于复方硫洗剂的研究表明，处方中的升华硫与皮肤接触后变为硫化氢与五硫磺酸，具有杀菌（包括真菌）和杀疥虫作用，而升华硫本身并无此作用。

2.2 抗菌作用

大黄抗菌的机制主要是对细菌核酸和蛋白质合成及糖代谢的抑制作用^[58]。大量研究表明大黄中蒽醌衍生物对金黄色葡萄球菌核酸（RNA及DNA）、蛋白质的合成都具有很强的抑制作用，大黄蒽醌类衍生物通过抑制还原型辅酶I和琥珀酸脱氢酶的活性阻断了线粒体呼吸链电子传递，达到抗菌目的，其中大黄素和大黄酸对核酸合成的抑制作用较为突出^[59]。

2.3 抗炎作用

相关研究表明，大黄中大黄素可抑制Toll样受体2（TLR-2）和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPAR- γ ）介导的核转录因子- κ B（NF- κ B）途径下

游炎性因子肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、IL-6、细胞间黏附分子1（ICAM-1）和间质胶原酶（MMP-1）等的合成，并经由p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）途径抑制TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及基质细胞衍生因子1（SDF-1）的表达，减少炎性细胞的浸润，从而减轻炎症反应^[60-62]。同时，大黄素还可抑制NF- κ B、核转录因子- κ B抑制蛋白 α （I κ B α ）、细胞外调节蛋白激酶（ERK）、应激活化蛋白激酶（JNK）及p38 MAPK的磷酸化而激活PPAR- γ ，从而减弱脂多糖诱导的炎症反应^[63-64]。大黄素还对中性粒细胞具有抗炎活性，主要是通过对中性粒细胞产生的过氧化物的抑制效应来实现的^[65]。另有研究表明大黄具有雌激素样作用，雌激素能够调节多种炎性介质及炎症进程。大黄可使去势雌性大鼠迅速恢复性周期，临床试用有卵泡激素样功效，但该作用与服用剂量及大黄品种有关^[66]。

综上所述，颠倒散治疗痤疮的作用机制总结见图1。

3 颠倒散Q-marker的预测分析

颠倒散由大黄和硫黄组成，临床按照等比例配伍而成，但目前缺少药效物质基础和具有专属性、整体性角度的质量评价方法。Q-marker是刘昌孝院士针对中药属性、制备过程及配伍理论等中医药体系特点提出的核心质量概念，以此统领中药质量研究，进一步密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度^[67]。因此，本文基于Q-marker“五原则”，挖掘颠倒散治疗痤疮的Q-marker，具体研究途径见图2。

3.1 基于质量传递和成分可溯性的Q-marker预测分析

中药的成分经过采收、加工、提取等工艺，其

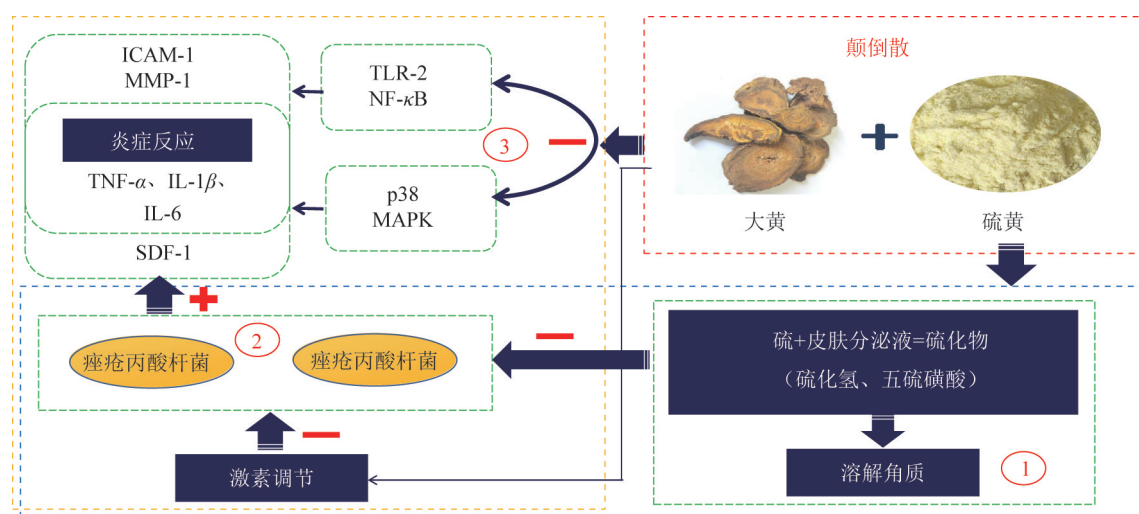


图1 颠倒散治疗痤疮的作用机制

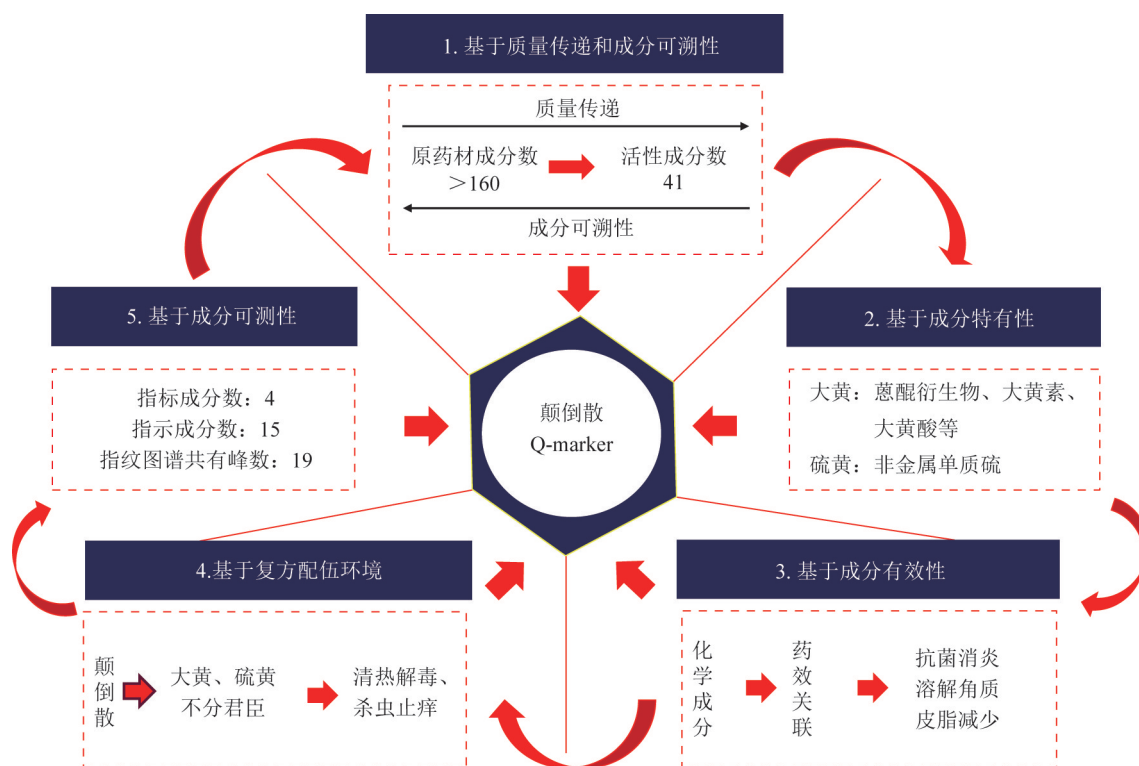


图2 基于“五原则”研究颠倒散Q-marker的路径

效应成分与原有成分可能有所不同,所以需要建立以Q-marker统领的全过程质量控制体系。目前,颠倒散方中大黄中已明确化学结构的成分有160多个,包括蒽醌及其苷类、蒽酮及其苷类、鞣质类、二苯乙烯类、苯丁酮类等成分^[68]。赵倩等^[69]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS^E)建立了掌叶大黄药材多成分含量测定和指纹图谱、定性分析相结合的质量评价方法,分析鉴定了掌叶大

黄中71个化学成分,包括蒽醌类22个、蒽酮类13个、二苯乙烯类3个、鞣质类28个、苯丁酮类3个和色原酮类2个。戴莹等^[70]研究大黄标准汤剂的量值传递规律,建立了标准汤剂及其原料饮片的高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱,并采用四极杆飞行时间高分辨质谱法(Q-TOF-MS/MS)对共有峰进行鉴定,结果标定出45个共有峰,40个传递到了标准汤剂中,其中有8个结合型蒽醌、5个游离型蒽醌、2

个蒽酮类成分、5个鞣质类成分和2个二苯乙烯类成分。王伽伯等^[71]通过对比分光光度法与吸附质量法测定大黄鞣质中没食子酸、儿茶素和鞣酸的含量,测定结果与经典的皮粉吸附质量法较为接近。目前,对于不同基原大黄中所含的多糖类成分缺少特异性和专属性的含量测定方法,只能通过比色法对其进行测定,不适合作为Q-marker。综合以上分析可知,大黄的蒽醌类、鞣质类成分可作为颠倒散中大黄的Q-marker候选物。

对颠倒散方中矿物药硫黄的相关成分和质量研究中,任欢欢^[72]追溯宋代硫黄管理及应用发现,硫黄的主要化学成分是硫(S),同时杂有砷(As)、硒(Se)、碲(Te)等成分。《大观本草》对硫黄的记载有“第一出扶南(今柬埔寨)、林邑(今越南)。色如鹅子初出壳,名昆仑黄。次出外国,从蜀中来,色深而煌煌。”^[73]赵霞等^[74]通过电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定不同产地硫黄中无机元素的种类与含量,比较分析硫黄的特征微量元素及其与产地的关系,建立了硫黄无机元素的分布特征图谱,测定了矿物药硫黄中的70种微量元素,主成分分析结果显示钙(Ca)、钠(Na)、铝(Al)、钾(K)、钛(Ti)、As等元素为特征微量元素,其中有报道称Ca、铁(Fe)、锰(Mn)、锌(Zn)、Se、硅(Si)等为有益元素,有抗衰老、抗癌、增强免疫力、抑制肿瘤细胞增殖的作用^[75-78]。

汇总上述文献中有关颠倒散的化学成分研究,有6个成分被报道对于痤疮有改善作用,包括单核蒽醌类化合物、无机非金属元素硫,其化合物名称及治疗痤疮的具体机制见表3,结构见图3。

3.2 基于成分特有性的Q-marker预测分析

成分特有性是指中药中为区别于其他药材的特征性成分。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版中明确大黄的基原及药用部位为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大

黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 和药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎^[47]。大黄中蒽醌苷、番泻苷、大黄酸、鞣质、大黄酚、没食子酸、大黄素、芦荟大黄素等成分主要存在于蓼科、紫草科、百合科等植物中,其中蒽醌苷与番泻苷主要发挥泻下作用^[80-81]。蒽醌类是大黄中研究最多的活性成分,总质量分数为3%~5%,分为游离型与结合型2种形式,其中大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚等是其活性成分,具有一定的特征性^[82]。

硫黄为自然元素类矿物硫族自然硫,采挖后加热熔化除去杂质,或用含硫矿物经加工制得^[47]。由于矿物类中药在成矿过程中往往会共生或伴生其他矿物质,因此传统中药硫黄中会一般含有Ca、Na、Al、K、Ti、As、铍(Be)、锶(Sr)、钇(Y)、锑(Sb)、碘(I)、钕(Nd)、镁(Mg)、锂(Li)、银(Ag)、铋(Bi)、Zn、镉(Cd)等特征微量元素。《中国药典》2020年版规定药用硫黄的含硫量必须超过98.5%,因此单质硫是硫黄中主要活性成分,具有明确特征性。

综上所述,大黄中大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄多糖及硫黄中的单质硫具有特征性,是颠倒散的特有成分,可纳入颠倒散Q-marker的选择范围。

3.3 基于成分有效性关联的Q-marker预测分析

3.3.1 基于成分与药性关联研究 中药药性是指中药四气五味(寒热温凉的属性、辛甘酸苦咸的味性)、升降沉浮、归经、有毒无毒等作用性^[83]。颠倒散中大黄性寒,味苦,归脾、胃、大肠、肝、心包经;硫黄性温,味酸,归肾、大肠经^[47]。李丽^[84]以功能药性为主线,结合现代药理学及分析化学技术手段,探明大黄炮制后的复合鞣质及蒽醌苷与苦寒泻下药性的改变存在直接相关性。赵文杰^[85]以唐古特大黄作为研究对象,采用细胞中药学方法研究大黄寒性成分,研究表明大黄显寒性的主要成分

表3 颠倒散治疗痤疮潜在Q-marker

分类	序号	名称	作用机制	分子式	文献
蒽醌类	1	大黄素(emodin)	抑制菌体线粒体呼吸链电子传递,氨基酸、糖和蛋白质代谢中间产物的氧化	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[67]
	2	芦荟大黄素(aloe emodin)	抑制菌体线粒体呼吸链电子传递,抑制核酸和蛋白质合成	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[67]
	3	大黄酸(rhein)	抑制菌体线粒体呼吸链电子传递,核酸和蛋白质的生物合成	C ₁₅ H ₈ O ₆	[67]
	4	大黄酚(chrysophanic acid)	抑制菌体核酸和蛋白质合成,以及糖代谢	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[59]
	5	大黄素甲醚(emodin-3-methyl ether)	抑制菌体核酸和蛋白质合成,以及糖代谢	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[59]
元素	6	硫(sulphur)	减少皮脂分泌,溶解角质;干扰细胞色素氧化-还原体系之间的电子传递过程等		[79]

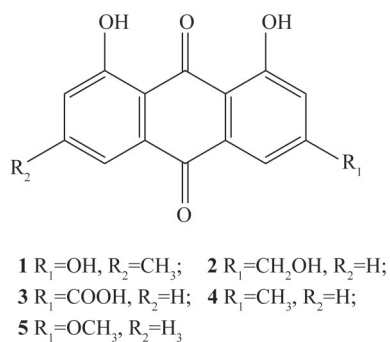


图3 颠倒散中大黄治疗痤疮潜在Q-marker的结构

可能为芦荟大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄酸-8-*O*- β -D-葡萄糖苷等。矿物药硫黄最先载于汉《神农本草经》，于汉《华氏中藏经》中首先记载“以火煨之”^[86]。硫黄的炮制不改变药性，但炮制可以纯化和去毒，是非常有必要的处理^[87]。中药药性理论与药效之间存在紧密联系，中药药性的量化是中药药性理论研究的重要组成部分。毕磊等^[88]尝试建立公式对中药药性进行量化，以期为统一的中药药性量化标准提供参考。目前，有关颠倒散治疗痤疮与其中药药性理论相关性的研究较少，在大数据时代将公式算法应用到药性相关研究可为寻找其Q-marker提供思路。

根据成分与药性相关联进行分析可知，大黄中芦荟大黄素、大黄酸等蒽醌类成分可能是其发挥抗痤疮作用的药效物质基础。因此，芦荟大黄素、大黄酸等蒽醌类化合物和单质硫可作为颠倒散的Q-marker进行选择。

3.3.2 基于成分与药效的关联研究 有效性是质量控制的根本目的，因此，药效是Q-marker确立的关键因素。现代药理学研究表明，大黄中多种成分具有抗菌、抗病毒、抗炎、解热镇痛等作用，对痤疮丙酸杆菌、葡萄球菌等多种细菌具有较强的抑制作用，含有的雌激素样物质可治疗雄性激素紊乱导致的痤疮^[68]。大黄中大黄酸、大黄素、芦荟大黄素等游离蒽醌类物质对痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌生长均有较强的抑制作用，且具有明显的抗炎作用^[89-91]。欧阳瑜等^[92]报道大黄中的有效成分大黄素抑制厌氧杆菌的作用略优于甲硝唑。李泽运等^[93]通过网络药理学研究方法研究排毒清脂片降血脂和抗痤疮的分子机制，结果从排毒清脂片甲醇提取物中鉴定出33个成分，27个来源于大黄，4个来源于西洋参，2个来源于麦冬，其中大黄蒽醌类物质起到重

要作用。有研究报道大黄中结合蒽醌和二蒽酮类，以泻下作用为主；游离型蒽醌如大黄酸苷、大黄素甲醚苷具有抗肿瘤、解毒、消痈等作用^[94-98]。现代研究表明硫黄为天然硫黄矿的提炼加工品，硫黄中的硫与皮肤分泌物相互作用后生成硫化物，可软化表皮，具有脱脂、杀菌及角质软化作用，对酒渣鼻合并真菌、螨虫感染者有良好效果^[99-100]。综上所述，大黄酸、大黄素、芦荟大黄素等游离蒽醌类化合物和单质硫为颠倒散Q-marker的分析筛选提供了参考。

3.4 基于复方配伍环境的Q-marker预测分析

在中药复方配伍中，不同药味配伍发挥的药效不尽相同，故相应的Q-marker也会有所不同^[101]。很少有文献报道或讨论颠倒散中的君、臣药之分，加之两味药的剂量比例为1:1，从传统复方配伍的角度分析，两味药在方中应是同等重要。纵观颠倒散全方配伍，大黄生品主要发挥苦寒泻下、清热解毒泻火的作用，所以方中苦寒性蒽醌类化合物可作为治疗痤疮的主要药效成分^[102]。硫黄疏风导滞，并有杀虫止痒、消肿止痛、软化皮肤表层、洗荡皮肤污垢之功效，所以单质硫应为颠倒散治疗痤疮的药效成分^[103-104]。两者配伍一寒一热，清热解毒泻火、杀虫止痒疗疮。唐挺等^[105]为了优化出颠倒散的最佳配伍比例，研究拆方颠倒散对兔耳痤疮模型皮脂腺分泌及粉刺的影响，结果发现增加硫黄在颠倒散方中的比例（或降低大黄的比例）更能抑制皮脂分泌，但不良反应相应增加；若降低硫黄的比例（或增加大黄的比例），可减少不良反应的发生，但不会降低其抗粉刺作用。

综上所述，从复方配伍角度分析可得大黄苦寒的蒽醌类化合物和硫单质可作为颠倒散的Q-marker。

3.5 基于成分可测性的Q-marker预测分析

成分可测性是确定Q-marker的必备条件之一。《中国药典》2020年版规定大黄中大黄总蒽醌质量分数（以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的总量计）不得少于1.5%；大黄含游离蒽醌质量分数（以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的总量计）不得少于0.20%；硫黄中含单质硫质量分数不得少于98.5%。袁振海等^[106]通HPLC建立大黄药材的指纹图谱，并测定3种基原大黄药材的游离蒽醌和总蒽醌类成分的含量。

孙冬梅等^[107]建立了3种基原大黄的指纹图谱,确定了18个共有峰,并指认了14个化学成分,建立的方法简便、可靠,为不同基原大黄药材的质量控制和鉴别提供了可靠的分析方法。胡颖园等^[108]采用反相HPLC测定了硫黄悬浮剂中硫的含量,方法分离效果好、操作简便。崔宇宏等^[109]采用HPLC测定硫黄中硫的含量,可替代传统的滴定法,结果准确、可靠。综上,从成分可测性角度分析,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚和单质硫可作为颠倒散Q-marker的候选物。

基于以上“五原则”对颠倒散Q-marker的预测分析,从颠倒散治疗痤疮的药效物质基础、专属性、有效性、含量可测性等角度筛选了颠倒散的Q-marker,最终确定了大黄酸、大黄素、芦荟大黄素和单质硫4个成分作为治疗痤疮的Q-marker(表4)。

表4 颠倒散的Q-marker信息

名称	分子式	CAS号	相对分子质量	来源
大黄素(emodin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	518-82-1	270.237 0	大黄
芦荟大黄素(aloe emodin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	481-72-1	270.236 9	大黄
大黄酸(rhein)	C ₁₅ H ₈ O ₆	478-43-3	284.220 4	大黄
硫(sulfur)		7704-34-9	32.065 0	硫黄

4 结语

当前中医药产业迎来了重大发展机遇,越来越多的经典名方被开发并运用到临床疾病治疗中,中药复方制剂的优势也更加凸显。颠倒散作为《医宗金鉴》中治痤疮名方,有着百年的使用经验。但目前颠倒散相关研究多停留于临床的简单配制使用,缺少对其药效物质基础、作用机制及质量控制体系的系统研究。

本文首先梳理了颠倒散治疗痤疮的中医基础理论、传统功效和化学成分,进一步综述了颠倒散治疗痤疮的相关作用机制,最后基于中药Q-marker“五原则”预测了颠倒散治疗痤疮的Q-marker可能为大黄酸、大黄素、芦荟大黄素和单质硫。本文为颠倒散的药效物质基础和质量控制标准研究提供了有力参考,并为颠倒散治疗痤疮的作用机制和复方内涵解析提供了科学依据。

参考文献

[1] LAYTON A M, THIBOUTOT D, TAN J. Reviewing the global burden of acne: How could we improve care to

reduce the burden? [J]. Br J Dermatol, 2021, 184 (2): 219-225.

[2] ZAENGLEIN A L, PATHY A L, SCHLOSSER B J, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74 (5): 945-973.

[3] BHATE K, WILLIAMS H C. Epidemiology of acne vulgaris [J]. Br J Dermatol, 2013, 168 (3): 474-485.

[4] CHEN H, ZHANG T C, YIN X L, et al. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: An analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Br J Dermatol, 2022, 186 (4): 673-683.

[5] 林姗姗, 王佳露, 刘睿, 等. 复方颠倒凝胶的设计与评价 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37 (2): 164-168.

[6] VAN STEENSEL M A M. Acne in the 21st century [J]. Br J Dermatol, 2019, 181 (4): 647-648.

[7] 犹忠萍, 曹碧兰. 痤疮丙酸杆菌抗生素耐药性研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2018, 32 (12): 1459-1463.

[8] 吴谦. 医宗金鉴: 下册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 181.

[9] 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): 1443-1457.

[10] 王冰注. 黄帝内经素问直解 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2015: 15.

[11] 丁光迪. 诸病源候论校释: 上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 577.

[12] 陈实功. 外科正宗 [M]. 戴祖铭, 校注. 北京: 学苑出版社, 2004: 432.

[13] 申斗垣. 外科启玄: 12卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 147.

[14] 贾九丽, 王晓晴, 黄虹. 痤疮的中医外治法研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25 (15): 49-51.

[15] 郭激, 李咏梅. 痤疮的中医药治疗研究述评 [J]. 中医学报, 2012, 27 (6): 759-761.

[16] 陈文俊, 鲁雅楠, 李佳玲, 等. 《医宗金鉴·外科心法要诀》湿疮证治概述 [J]. 新疆中医药, 2018, 36 (1): 78-79.

[17] 王建修. 痤疮合剂联合颠倒散洗剂治疗寻常性痤疮80例 [J]. 中医临床研究, 2012, 4 (15): 74-75.

[18] 董玉洁, 罗亮, 刘春娟. 复方珍珠暗疮片联合加味颠倒散面膜治疗青少年面部痤疮脾胃湿热证的疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (7): 179-184.

[19] 彭勇, 王文娟, 姜珠倩, 等. 颠倒散石膏侧膜外治轻中度寻常痤疮的疗效观察及对皮肤屏障功能的影响 [J]. 世界临床药物, 2020, 41 (4): 266-270.

[20] 林春国, 张银, 卢玉忠. 五味消毒饮加减联合颠倒散外

- 用对脓疱性痤疮的疗效分析[J]. 北方药学, 2019, 16(12): 84-85.
- [21] 张瑞雪, 黄震, 方正清, 等. 新方颠倒散治疗痤疮30例疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(8): 1531-1533.
- [22] 曹洋, 杨岚, 周冬梅, 等. 颠倒散联合双波长激光治疗肺胃热盛型玫瑰痤疮的临床观察[J]. 北京中医药, 2018, 37(6): 513-515.
- [23] 王亚莎, 陈卫卫, 畅琳. 颠倒散石膏倒模配合美诺平颗粒治疗中重度痤疮的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(30): 122-124.
- [24] 王燕. 黄连软膜配合颠倒散外用治疗痤疮47例临床观察[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(9): 232.
- [25] 景万仓. 消痤汤内服及古方颠倒散外敷治疗痤疮疗效观察[J]. 新中医, 2017, 49(5): 96-98.
- [26] 丁镇. 大黄的化学成分及有效成分大黄酸的半合成研究[D]. 广州: 广东药学院, 2007.
- [27] YE M, HAN J, CHEN H B, et al. Analysis of phenolic compounds in rhubarbs using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2007, 18(1): 82-91.
- [28] 符江. 药用大黄地上部位化学成分研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2015.
- [29] 咸婧, 符江, 程锦堂, 等. 药用大黄地上部分化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 45-51.
- [30] YAMAGISHI T, NISHIZAWA M, IKURA M, et al. New laxative constituents of rhubarb. Isolation and characterization of rheinosides A, B, C and D[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1987, 35(8): 3132-3138.
- [31] BABU K S, SRINIVAS P V, PRAVEEN B, et al. Antimicrobial constituents from the rhizomes of *Rheum emodi*[J]. Phytochemistry, 2003, 62(2): 203-207.
- [32] 向兰, 刘雪辉, 范国强, 等. 矮大黄的化学成分研究(II)[J]. 中草药, 2005, 36(9): 1306-1309.
- [33] MATSUDA H, KAGEURA T, MORIKAWA T, et al. Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2000, 10(4): 323-327.
- [34] KASHIWADA Y, NONAKA G, NISHIOKA I. Studies on rhubarb (*Rhei Rhizoma*). VI. Isolation and characterization of stilbenes [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3501-3517.
- [35] 敏德, 徐丽萍, 张治针, 等. 天山大黄的化学成分研究(I)[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(7): 32-34, 63.
- [36] KASHIWADA Y, NONAKA G I, NISHIOKA I, et al. Studies on rhubarb (*Rhei Rhizoma*). XIV. Isolation and characterization of stilbene glucosides from Chinese rhubarb[J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(4): 1545-1549.
- [37] ABURJAI T A. Anti-platelet stilbenes from aerial parts of *Rheum palaestinum*[J]. Phytochemistry, 2000, 55(5): 407-410.
- [38] NONAKA G, NISHIOKA I, NAGASAWA T, et al. Tannins and related compounds. I. Rhubarb (1) [J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29(10): 2862-2870.
- [39] KASHIWADA Y, NONAKA G, NISHIOKA I. Tannins and related compounds. XXIII. Rhubarb (4): Isolation and structures of new classes of gallotannins [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3461-3470.
- [40] 高亮亮. 唐古特大黄、药用大黄和掌叶大黄的化学成分和生物活性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [41] KASHIWADA Y, NONAKA G, NISHIOKA I. Studies on rhubarb (*Rhei Rhizoma*). V. Isolation and characterization of chromone and chromanone derivatives [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3493-3500.
- [42] 徐文峰, 陈刚, 李占强, 等. 掌叶大黄化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(11): 837-839.
- [43] LIN C C, WU C I, LIN T C, et al. Determination of 19 rhubarb constituents by high-performance liquid chromatography-ultraviolet-mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2006, 29(17): 2584-2593.
- [44] 王明明, 顾浦中, 王晓曼, 等. 蒽醌类天然化合物及肿瘤治疗研究进展[J]. 安徽化工, 2019, 45(2): 4-9.
- [45] LIN C C, WU C I, LIN T C, et al. Determination of 19 rhubarb constituents by high-performance liquid chromatography-ultraviolet-mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2006, 29(17): 2584-2593.
- [46] KOMATSU K, NAGAYAMA Y, TANAKA K, et al. Development of a high performance liquid chromatographic method for systematic quantitative analysis of chemical constituents in rhubarb [J]. Chem Pharm Bull, 2006, 54(7): 941-947.
- [47] 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: 24-25, 350.
- [48] 张开弦, 姚秋阳, 吴发明, 等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 555-566.
- [49] 陈艳琰, 唐于平, 陈嘉倩, 等. 大黄资源化学研究进展与利用策略[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5170-5178.
- [50] 贾玉梅, 王君明, 崔瑛. 基于二苯乙烯类为主要活性成分的虎杖药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 263-269.

- [51] 常璐,荆文光,程显隆,等. 防风化学成分 药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药, 2022,24(10):2026-2039.
- [52] CHEN J Q, LI D W, CHEN Y Y, et al. Elucidating dosage-effect relationship of different efficacy of rhubarb in constipation model rats by factor analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111868.
- [53] 赵霞. 硫黄及其制剂冰黄肤乐软膏的质量控制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [54] 陆翼,纪薇,张森,等. 中医药治疗痤疮作用机制的研究进展[J]. 科技风, 2020(33):151-152.
- [55] 谷鑫桂,樊一桦,孟向文,等. 近十年硫黄在中医外治法中的应用概述[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(10): 32-34.
- [56] 范近林. 消痔汤内服外洗联合硫黄软膏外用对痔疮患者皮损情况及痔疮复发率的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(33):148-150.
- [57] 余彬,何渊明,文清. 复方硫洗剂、螺内酯片联合维胺酯胶囊治疗寻常型痤疮的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(16):59-60.
- [58] 邱颂平. 大黄的药学与临床研究[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:208.
- [59] 赵永华. 大黄[M]. 北京:中国中医药出版社, 2001: 97-98.
- [60] 高红刚,周菊华. 大黄素抗炎作用及相关机制研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2016, 39(5):348-352.
- [61] WANG G, SUN B, ZHU H, et al. Protective effects of emodin combined with danshensu on experimental severe acute pancreatitis[J]. Inflamm Res, 2010, 59(6): 479-488.
- [62] 陈亮,白静慧,张凯,等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素- 1β 水平的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(13):1992-1994.
- [63] YANG Z, ZHOU E, WEI D, et al. Emodin inhibits LPS-induced inflammatory response by activating PPAR- γ in mouse mammary epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(2):354-360.
- [64] MENG G Q, LIU Y Y, LOU C C, et al. Emodin suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses and NF- κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells[J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(7):1628-1644.
- [65] 聂克. 大黄药理作用研究及思考[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(3):239-240.
- [66] 焦东海,杜上鉴. 大黄研究[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2000:358.
- [67] 张铁军,白钢,刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019, 54(2):187-196.
- [68] 朱红红,侯小琪,张森,等. 基于HPLC的大黄居群蒽醌类成分含量测定及品质评价研究[J]. 中草药, 2021, 52(17):5295-5302.
- [69] 赵倩,陈育鹏,崔旭盛,等. 掌叶大黄UPLC多指标成分测定及指纹图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10):1697-1710.
- [70] 戴莹,施凯,窦志华,等. 大黄标准汤剂量值传递规律研究[J]. 中草药, 2021, 52(10):2938-2950.
- [71] 王伽伯,肖天资,赵艳玲,等. 分光光度法与吸附质量法测定大黄鞣质含量的对比研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14):1369-1371.
- [72] 任欢欢. 宋代硫黄的管理及应用[J]. 中华历史与传统文化论丛, 2016:413-427.
- [73] 唐慎微. 大观本草[M]. 尚志钧,点校. 合肥:安徽科学技术出版社, 2002:341-342.
- [74] 赵霞,梁瑞强,赵崇军,等. ICP-MS法测定不同产地硫黄中的无机元素[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(3): 442-454.
- [75] 颜世铭. 有益微量元素与衰老[J]. 广东微量元素科学, 2007, 14(11):15.
- [76] 隋月红,刘丹,吴翠云,等. 嫁接一年生红枣中微量元素含量的差异性研究[J]. 食品工业, 2016, 37(3): 282-286.
- [77] 肖小丽,王晓琴,黄秀丽,等. 电感耦合等离子体质谱法分析灵芝孢子油中的微量元素含量[J]. 现代食品科技, 2017, 33(8):282-288.
- [78] 刘培培. 北美刺人参叶抗癌活性成分研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2010.
- [79] 杨谦. 植物病原菌抗药性分子生物学[M]. 北京:科学出版社, 2003:52-53.
- [80] 蔡新杰,徐海星,林世和,等. 大黄炒炭后新生物质的分离鉴定和生成变化规律[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22):2336-2339.
- [81] 傅兴圣,陈菲,刘训红,等. 大黄化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16):1534-1538, 1568.
- [82] 王玉,杨雪,夏鹏飞,等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19):4821-4837.
- [83] 钟凌云,崔美娜,杨明,等. 炮制影响中药药性的现代研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23):5109-5113.
- [84] 李丽. 大黄炮制前后物质基础变化规律研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2011.
- [85] 赵文杰. 基于细胞中药学方法的大黄寒热成分研究[D]. 西安:西北大学, 2021.
- [86] 黄作阵. 中藏经校注[M]. 北京:学苑出版社,

- 2008;134.
- [87] 史羽桐,鞠成国,罗思敏,等. 硫黄炮制历史沿革研究[J]. 中国现代中药,2018,20(4):478-481.
- [88] 毕磊,姜婷月,刘欣,等. 刍论感官与中药药性的确定和量化[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6452-6454.
- [89] 侯家玉,方泰惠. 中药药理学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:68-72.
- [90] 陈红斌,陈钧. 大黄对痤疮主要致病菌的体外抑菌作用研究[J]. 中药药理与临床,2006,22(增1):111-113.
- [91] 高学敏. 中药学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:158.
- [92] 欧阳瑜,尚京川,付渝滨,等. 大黄素对白三烯 B_4 和前列腺素 E_2 生物合成的影响[J]. 中药药理与临床,1991,7(5):12-14.
- [93] 李泽运,曹星,袁永亮,等. 排毒清脂片的UPLC-Q-TOF-MS成分分析及网络药理学探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(7):129-134.
- [94] 李晓红,李蒙,陶艳蓉. 大黄酸及其衍生物药理作用研究新进展[J]. 现代药物与临床,2010,25(6):417-421.
- [95] 郑俊华,果德安. 大黄的现代研究[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:236.
- [96] 马继雄. 大黄素药理作用研究进展[J]. 青海师范大学学报(自然科学版),2011,27(4):48-51.
- [97] 刘商. 何首乌中大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷的分离纯化与抗癌活性研究[J]. 新中医,2015,47(4):264-266.
- [98] 李洋. HPLC法同时对大黄3类药理活性物质质量控制及指纹图谱初步研究[D]. 成都:西南交通大学,2010.
- [99] 杨文志. 复方颠倒散药物面膜对兔耳痤疮的影响及临床应用研究[D]. 广州:南方医科大学,2008.
- [100] 李静波,李超. 痤疮冲剂配合颠倒散治疗早期酒渣鼻50例[J]. 光明中医,2008,23(4):472-473.
- [101] 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[J]. 中草药,2018,49(1):1-13.
- [102] 乔立新,熊芬霞,李红梅. 单味大黄治疗寻常痤疮的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2005(9):118.
- [103] 李书琼. 中医外治法治疗面部寻常痤疮110例[J]. 黔南民族医专学报,2013,26(1):32-33.
- [104] 曹恩溥. “颠倒散”治疗痤疮52例[J]. 中医药临床杂志,1991,3(4):18.
- [105] 唐挺,贾敏,文昌晖,等. 颠倒散拆方对兔耳痤疮模型皮脂腺分泌及粉刺的影响[J]. 陕西中医,2015,36(11):1546-1549.
- [106] 袁振海,王芳,梁大连,等. 不同基原大黄药材的HPLC指纹图谱及含量差异研究[J]. 食品与药品,2021,23(2):147-152.
- [107] 孙冬梅,罗思妮,魏梅,等. 不同基原大黄指纹图谱、多成分定量结合多元统计分析的质量评价研究[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(1):83-90.
- [108] 胡颖园,黄秀明,李畅方. 硫磺悬浮剂的液相色谱分析[J]. 农药科学与管理,2004,25(6):13-15.
- [109] 崔宇宏,樊开珍,郭景文,等. 高效液相色谱法测定硫磺中硫的含量[J]. 药物分析杂志,2012,32(1):123-126.

(收稿日期:2022-12-22 编辑:吴美琪)