

【 综述 】

醋炙柴胡的化学成分及药理作用研究进展

王雪芹^{1#}, 赵 洋^{2#}, 汪新体¹, 赵雪娇³, 陈吉炎^{1*}

1. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院), 湖北 十堰 442000

2. 健民药业集团股份有限公司, 湖北 武汉 430052

3. 十堰市中西医结合医院, 湖北 十堰 442000

摘 要: 柴胡是常用中药, 醋炙后其化学成分及药理活性均有较大改变。柴胡醋炙后 3 个主要原生皂苷转化为次生皂苷, 挥发油类成分中的 β -蒎烯等 10 个成分消失, 新生成糠醛、1,3-辛二烯等 15 种成分, 正辛醛等 9 种成分含量增加, 正庚醛等 5 种成分含量降低; 醋炙柴胡疏肝解郁和消炎利胆作用增强, 而解热镇痛作用有所减弱。而醋炙柴胡通常作为引经药与其他药物配伍使用, 其引经增效的机制可能与醋炙柴胡影响转运蛋白的表达以及诱导或抑制 β -葡萄糖醛酸酶等代谢酶有关, 具体作用机制有待进一步研究。

关键词: 柴胡; 醋炙柴胡; β -蒎烯; 1,3-辛二烯; β -葡萄糖醛酸酶; 疏肝解郁; 消炎利胆; 解热镇痛

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)01-0163-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.031

Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of vinegar-baked *Radix Bupleuri*WANG Xueqin¹, ZHAO Yang², WANG Xinti¹, ZHAO Xuejiao³, CHEN Jiyan¹

1. Department of Pharmacy, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Jianmin Pharmaceutical Group Co. Ltd., Wuhan 430052, China

3. Shiyan Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: *Radix Bupleuri* is a common traditional Chinese medicine. After vinegar baking, the chemical composition and pharmacological effects in *Radix Bupleuri* were changed significantly. The chemical changes included the converting of three native Saikosaponins into secondary saponins, and the disappearances of ten components of volatile oil including β -pinene. Also, 15 new compounds appeared, such as furfural and 1,3-symplectic diene. Meanwhile, the contents of nine compounds increased, such as octyl aldehyde, and the contents of five compounds decreased, such as heptanal. The pharmacological researches showed that the dispersing stagnated hepatoqi, antidepressant, anti-inflammatory and cholagogic effects increased, while the antipyretic analgesia effects decreased after stir-baking with vinegar. Vinegar-baked *Radix Bupleuri* (VBRB) was used as a meridian-guiding drug in traditional Chinese medicine formula. Moreover, its mechanism of synergized action as meridian-guiding might be related with modulating the transport protein, inhibiting or promoting the metabolic enzymes in targeted tissues, while the specific mechanisms of VBRB still need be further studied.

Key words: *Radix Bupleuri*; vinegar-baked *Radix Bupleuri* (VBRB); β -pinene; 1,3-symplectic diene; β -glucuronidase; dispersing stagnated hepatoqi; anti-inflammatory and cholagogic effect; antipyretic analgesia effect

收稿日期: 2017-06-12

第一作者: 王雪芹, 硕士, 药师, 研究方向为中药开发与利用。Tel: (0719)8801364 E-mail: W04160043@aliyun.com

赵 洋, 硕士, 工程师, 研究方向为中药代谢与药物分析。Tel: (027)84534490 E-mail: youngzhao91@163.com

***通信作者:** 陈吉炎, 主任药师, 研究方向为中药鉴定学。Tel: (0719)8801364 E-mail: jiyanchen@sina.com

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC.或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonifolium* Wind.的干燥根,性味苦、微寒,归肝胆经,具有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的功效^[1]。历代古籍记载柴胡的炮制方法有 20 余种,其中应用较广泛的炮制方法有:醋炙柴胡、鳖血炙柴胡、酒炙柴胡、蜜炙柴胡等^[2]。目前,柴胡的醋炙品收载于 2015 年《中国药典》。中药炮制理论认为药材醋炙后可以引药入肝胆经。清代的《本经逢原》记载了柴胡炮制后功效不同,即“入解药生用,清肝炒熟用”^[3]。

现代研究发现柴胡醋炙后疏肝解郁功效增强,如傅德元将复元活血汤内柴胡改为醋炙柴胡后,发现该方对气机阻滞、跌打损伤所致的痞块、疼痛等症具有良好的“复元”效果,尤其对情志因素所致肝经循行部位的病变效果最佳^[4]。杜庆山^[5]将柴胡舒肝散中的柴胡改为醋炙柴胡后,发现醋炙柴胡组对肠易激综合征的治愈率高于生柴胡组,疗效高于生柴胡组。本文对柴胡醋炙后化学成分和药理作用的变化,以及与其他药材配伍后对配伍药材药理作用的影响进行综述,为临床上更好地应用生柴胡与醋炙柴胡提供依据。

1 化学成分变化

柴胡主要含有柴胡皂苷类、挥发油类、黄酮类、香豆素、脂肪酸、类固醇、多糖和聚乙烯等化学成分^[6-8]。醋炙后其化学成分发生改变,目前研究较多的是柴胡皂苷类成分和挥发油类成分的变化。

1.1 柴胡皂苷类成分

目前的研究集中在比较柴胡醋炙后原生柴胡皂苷以及多糖、甘氨酸和琥珀酸等化学成分的含量变化。有研究显示柴胡醋炙后,柴胡皂苷 a、c、d、a+c+d 的量减少,柴胡皂苷 b₁、b₂ 的量增加,而柴胡总皂苷的量基本不变^[9-21]。醋炙后原生皂苷在酸性条件下转化为次生皂苷,柴胡皂苷 a 转化为 b₁,柴胡皂苷 d 转化为 b₂^[9-11]。在化学结构上,原生皂苷 a、c、d 的 13, 28-环氧醚键在醋炙过程中断裂,生成具有异环双烯结构的次生柴胡皂苷^[15-18]。

1.2 挥发油类成分

柴胡醋炙后挥发油类成分的改变主要表现为挥发油出油率的显著降低及挥发油类含量的改变,这可能是柴胡醋炙后功效发生改变的主要原因。柴胡挥发油的解热、抗炎药效物质基础正己醛、正庚醛、2-戊基呋喃、(E, E)2, 4-癸二烯醛的含量在醋炙后明显降低,β-蒎烯等 13 种成分消失,正辛醛等 9

种成分的相对含量有所增加,生成糠醛等 15 种新成分^[22-23],生柴胡与醋炙柴胡的挥发油中化学成分含量变化见表 1。

2 药理作用

药理实验表明,柴胡具有解热镇痛、保肝、抗病毒、促酶分泌、抗溃疡、抗癌等多种活性^[24-25]。柴胡醋炙后其药理作用发生改变,现在的研究资料显示醋炙柴胡与生柴胡比较,抗炎作用减弱,疏肝保肝、抗抑郁、减肥与降血脂作用有所增强。

2.1 抗炎作用减弱

柴胡生用具有抗炎作用,醋炙后抗炎作用减弱,其作用机制与醋炙柴胡对角叉菜胶导致的大鼠足跖肿胀,棉球引起的肉芽增生、二甲苯所致大鼠耳肿胀以及毛细血管通透性增加的炎症反应均有拮抗作用有关;若以抗肿胀和减少渗出为指标,醋炙柴胡的抗炎作用弱于生柴胡^[26]。

2.2 疏肝保肝作用增强

柴胡醋炙后其药理活性的改变主要是缓和升散作用,增强疏肝止痛、利胆方面的功效^[27-28],发挥增强保肝和促进胆汁分泌作用,在治疗肝脏疾病的效果明显,如黄疸、肝炎、肝硬化、肝癌等症^[29-32]。然而其抗炎作用却明显减弱^[33],可能与醋炙后具有解热镇痛作用的挥发油类成分含量减少有关^[22]。

柴胡及其醋炙品均有保肝作用,研究表明二者均能减轻 CCl₄ 造成的小鼠肝损伤,并能降低小鼠体内的谷草转氨酶转氨酶 (AST) 和谷丙转氨酶 (ALT),且醋炙柴胡的保肝活性大于柴胡^[14],并且醋炙柴胡的保肝活性与炙柴胡时醋的比例呈正相关^[26]。柴胡与醋炙柴胡均能对抗猪血清所致的大鼠肝纤维化,均能降低大鼠血清Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (ColⅣ)、透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、纤维连结蛋白 (FN) 的水平,使大鼠的肝小叶形态以及肝纤维化均有所改善,但醋炙柴胡的抗纤维化作用明显强于生柴胡^[34]。

2.3 抗抑郁作用增强

生柴胡和醋炙柴胡均有疏肝解郁的功效,均具有抗抑郁的作用。动物实验表明,其抗抑郁的作用机制可能与其增加脑内单胺类递质去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 的含量^[35],提高正常大鼠以及抑郁模型大鼠体内的雌激素水平,雌激素直接作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴系统,故表现为改变情绪性行为^[36],抑制胆碱酯酶的活性,减少乙酰胆碱的水解^[37],且上述研究表明醋炙柴胡的抗抑郁功

表 1 生柴胡与醋炙柴胡挥发油中化学成分含量变化
Table 1 Volatile compounds in raw and vinegar-baked *Radix Bupleuri*

化合物名称	生柴胡	醋炙柴胡	化合物名称	生柴胡	醋炙柴胡
糠醛	不含	含	7-亚-7-对双环庚烷	含	不含
1,3-辛二烯	不含	含	1,2,2-三甲基-1-对甲基环戊烷	含	不含
2,4-二甲基戊烷	不含	含	1-甲基-4-(5-甲基-1-亚甲基-4-己烯基)环己烷	含	不含
2-庚酮	不含	含	9-氮杂双环(6,2,0)-癸烷-10-酮	含	不含
3,3-二甲基-2-戊酮	不含	含	1-甲基-4-(1-甲基醚)-环己二烯	含	不含
10-十二炔-1-醇	不含	含	环辛烯氧化物	含	不含
2-辛烯醛	不含	含	马鞭草烯醇	含	不含
1-乙烯基醚-正己烷	不含	含	正辛醛	少	多
2-壬炔	不含	含	1,5,5-三甲基-1,3,6-环庚三烯	少	多
2-壬炔-1-醇	不含	含	月桂烷	少	多
2,4-壬二烯醛	不含	含	2-壬烯醛	少	多
2,4-二甲氧基甲苯	不含	含	乙酸龙脑酯	少	多
α -萜荳蔻油烯	不含	含	1,8-环十四烷二炔	少	多
6-甲基-2-(4-甲基)-5-庚烯	不含	含	4-十三烷烯-6-炔	少	多
橙花叔醇	不含	含	3, 7 α -亚甲基-3- α H-环戊辛烯	少	多
β -蒎烯	含	不含	癸酸	少	多
3-亚甲基-1,7-辛二烯	含	不含	正己醛	多	少
2-乙基-4-戊烯酸	含	不含	正庚醛	多	少
天竺葵醛	含	不含	3,7-二甲基-1,3,6-辛三烯	多	少
1,4-二甲基二环[2,1,0]戊烷	含	不含	2-戊基呋喃	多	少
2-癸烯醛	含	不含	(E,E)2,4-癸二烯醛	多	少

效均大于生柴胡。

生柴胡和醋柴胡的抗抑郁作用与剂量呈正相关,柴胡不同炮制品均能增加小鼠脑内 5-羟色胺(5-HT)的含量,但低剂量水平时,酒柴胡组和鳖血柴胡组均较生柴胡组小鼠的不动时间短,脑内 5-HT 的含量较高;高剂量水平时,醋柴胡组的小鼠的不动时间短,脑内 5-HT 的含量最高^[38]。

2.4 减肥与降血脂作用增强

药理实验表明,醋炙柴胡可以抑制高脂肪饮食导致的肥胖大鼠体重的增加及体内脂肪的累积,其作用机制可能为增加大鼠体内脂肪酸的氧化^[39]。与芍药配伍后作用增强,醋柴胡+杭白芍(1:3)、柴胡+赤芍药(1:3)配对使用后,两组药对均能显著影响大鼠的脂质代谢,都能降低大鼠的血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白 a 水平。其中醋柴胡+杭白芍组对 TC 的影响较强,并且能降低 TG,而柴胡+赤芍药组对

LDL-C、脂蛋白 a 的作用较强。两组配对使用的药材组合对脂质代谢的影响可能与柴胡皂苷降低血浆胆固醇作用有关^[40]。

3 增加配伍药物的肝脏分布及作用机制

王岚等^[41]和伍倩^[42]认为中药的引经作用主要为促进药物进入靶器官,作用方式表现为促进药物入某些器官或组织,增加被引药物某些成分在煎煮时的溶出,或是在煎煮过程中吸收其它成分而形成新的具有治疗作用的物质,或是引经药作用于相应的转运载体和代谢酶体系,从而增强组织对药物的吸收与贮留。醋炙柴胡与其他药品配伍后,可以直接增加配伍药品在肝脏的分布,如醋炙柴胡与大黄酸合用后可使大黄酸在各器官的达峰时间提前,并且能改变其在各器官的分布情况。且分布情况与醋炙柴胡的剂量相关,大黄酸(40 mg/kg)+醋柴胡(1 200 mg/kg)的肝脏里的药物峰值浓度是大黄酸组(40 mg/kg)的 5 倍以上^[43]。与氧化苦参碱合用

后,可增加药物在小鼠肝脏中的分布,在其他组织中的峰浓度减小,醋炙柴胡可达增效减毒的功效^[44]。而与索拉非尼合用后,索拉非尼在肝脏的浓度显著上升,血浆中药物浓度无明显差异,进一步表明了醋柴胡可增加其他药物在肝脏中的浓度^[45]。也可通过显著减少药物在其他组织的分布,同时并不增加药物在肝脏的分布从而达到增加肝脏的相对综合靶向效率的作用,如醋炙柴胡与龙胆苦苷的合用^[46]。

目前的研究表明,醋炙柴胡增加药物肝脏分布的作用机制可能与醋炙柴胡改变细胞囊泡膜内 pH、影响细胞膜转运蛋白的表达及影响代谢酶的活性有关。

3.1 改变肝细胞囊泡膜内的 pH 值

刘丽娟等^[47]的研究表明醋炙柴胡影响药物在体内的分布机制可能是改变大鼠肝细胞囊泡膜内 pH 值,从而影响药物的转运。

3.2 影响细胞膜转运蛋白的表达

药物的分布通常取决于药物与微环境之间的相互作用,包括影响转运蛋白和细胞膜的脂质成分。膜转运蛋白多药耐药相关蛋白 1 (MRP1)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 以及有机阳离子转运蛋白 2 (Oct2) 是介导细胞内药物吸收和外排的膜蛋白^[48-49]。冯丽敏等^[50]研究发现醋炙柴胡水提液 10 mg/mL 作用于人胚肾细胞 HEK293 48 h 后,细胞对多药耐药相关蛋白 MRP1 的底物秋水仙碱的摄取及 MRP1 mRNA 的表达显著降低,同时细胞对秋水仙碱的外排作用增强,但对 MRP1 的蛋白表达无影响,表明醋炙柴胡增强秋水仙碱的外排作用并非通过改变 MRP1 蛋白表达或 mRNA 表达而实现,并通过进一步研究发现醋炙柴胡肝靶向增强作用与其增加 Oct2 mRNA 的表达有关^[51]。

此外,醋炙柴胡还可通过降低大鼠肝细胞的细胞膜 P 糖蛋白 (P-gp) 的表达和细胞膜的脂质成分来增大其渗透性,这可能是醋炙柴胡影响其他药物靶向效果的原因^[52]。

3.3 影响代谢酶活性

肝脏中的肝药酶直接影响药物代谢的氧化还原和水解等环节^[53]。传统医药习惯将醋炙柴胡用作引经药,以加强其他药物的靶向作用,减少对其他组织的作用。醋炙柴胡增大加白芦藜醇、大黄酸和氧化苦参碱的肝脏分布,可能通过抑制肝药酶细胞色素 (CYP) 的活性来增加对药物的摄取,延长药物在肝脏的时间,减少药物在其他组织的吸收^[32, 54]。醋

炙柴胡提取液对 CYP1A2 和 CYP3A4 几乎无调节作用,但对 CYP2C9 有显著的抑制作用,提示醋炙柴胡与 CYP2C9 底物类同时应用时会有药物的相互作用,从而影响药物的分布^[55]。而 Cheng 等^[31]的药理学实验进一步证实了柴胡醋炙品对 CYP2E1、CYP2D6 和 CYP3A4 的诱导作用,但对 CYP1A2 的活性无影响。

Chen 等^[33]以对硝基酚为底物,发现醋炙柴胡提取物影响 β -葡萄糖醛酸酶活性, β -葡萄糖醛酸酶是广泛存在于肝、胆、胰等器官中的水解酶。柴胡不同提取部位均为 β -葡萄糖醛酸酶的抑制剂,柴胡皂苷 a、b、b₂、c 和 d 均为 β -葡萄糖醛酸酶诱导剂。表明醋炙柴胡对代谢酶 β -葡萄糖醛酸酶的诱导或抑制作用影响其他药物在肝脏组织的分布和药效学改变,从而为醋炙柴胡能够发挥肝脏引经作用提供了佐证。

4 结语

4.1 醋炙柴胡化学成分明显变化

柴胡醋炙后,部分柴胡皂苷由原生转化为次生,表现为柴胡皂苷 a 转化为 b₁,柴胡皂苷 d 转化为柴胡皂苷 b₂,化学结构上的变化主要为环氧醚键断裂,形成异环双烯结构的次生皂苷。醋炙后挥发油含量有所降低,主要表现为 β -蒎烯等 13 种成分消失,正辛醛等 9 种成分的相对含量有所增加。

4.2 疏肝保肝作用增强

柴胡醋炙后,抗抑郁作用、抗肝纤维化作用以及疏肝止痛、利胆作用增强,仅抗炎作用弱于生柴胡。减肥与降血脂作用与配伍的药物有关,对脂质代谢的影响可能与柴胡皂苷降低血浆总胆固醇有关。其他药理作用以及相关的作用机制有待于深入研究。

4.3 引经作用机制仍待明确

醋炙柴胡的引经作用是中医药配伍应用的重要组成部分,但目前的研究不够深入。已有的研究表明,引经药物的使用有利于被引药物在相应器官的吸收增强或使其积聚,类似于靶向给药^[56]。

但是,目前对醋炙柴胡引经的现代研究与传统中医理论间存在很大的偏差,主要表现在以下 3 个方面:(1) 中医理论中柴胡引经作用引的是肝经,不仅限于肝脏 1 个部位,而多数实验设计只考虑了对肝细胞的作用,而尚缺少与除肝细胞以外的其他的比较研究,不能充分说明其靶向作用;(2) 柴胡引经作用与醋炙的关系尚不十分明确,是柴胡醋炙

后的药性改变而入肝,还是炮制后产生新化学成分变化导致的肝脏靶向性,尚需进一步研究;而且,醋炙柴胡常在复方里作为君药使用,其在中医治疗作用中起主导作用,引经作用是否为其自身活性成分的肝靶向作用尚未报道;(3)大多数研究只考虑柴胡中某些化学成分的作用,而忽略了中药的多成分、多靶点的综合作用规律。

因此,笔者认为醋炙柴胡的引经作用不能简单地从“引药直达肝”来解释其作用机制,而要从多方面和多层次考察引经药与整个机体的作用,探讨引经的作用途径。希望以醋炙柴胡为契机,多出现设计周密、逻辑合理的实验研究揭示其醋炙对药理作用以及作用机制的影响,为中药炮制理论发展提供参考依据。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 280-281.
- [2] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1998: 128-129.
- [3] 张璐. 本经逢原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 47.
- [4] 傅德元. 复元活血汤用醋柴胡的临床运用 [J]. 四川中医, 1988(7): 7.
- [5] 杜庆山. 加减柴胡疏肝散炮制前后对肠易激综合征临床疗效的对比研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(16): 19-20.
- [6] Lee J, Yang D H, Suh J H, et al. Species discrimination of *Radix Bupleuri* through the simultaneous determination of ten saikosaponins by high performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection and electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Chromatography B, 2011, 879(32): 3887-3895.
- [7] Huang H Q, Su J, Zhang X, et al. Qualitative and quantitative determination of polyacetylenes in different *Bupleurum* species by high performance liquid chromatography with diode array detector and mass spectrometry [J]. J Chromatography A, 2011, 1218(8): 1131-1138.
- [8] 郭敏娜, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的柴胡化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2044-2052.
- [9] 白宗利, 王岩, 贾天柱. 柴胡不同醋制品皂苷类成分比较研究 [J]. 中成药, 2008, 30(7): 1021-1023.
- [10] 姜华, 李军, 石任兵, 等. 炮制对柴胡药材中 4 种柴胡皂苷的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(21): 1618-1621.
- [11] 陈帅, 李燕, 孙秋实, 等. 柴胡炮制后皂苷成分的变化分析 [J]. 中成药, 2010, 32(5): 794-799.
- [12] Kubota T, Tonami F, Hinoh H. Triterpenoids from *Bupleurum falcatum* L. - I The structure of saikogenins A, C and D [J]. Tetrahedron, 1967, 23(8): 3333-3351.
- [13] Kubota T, Tonami F. Triterpenoids from *Bupleurum falcatum* L. - II Isolation of saikogenin B and longispinogenin [J]. Tetrahedron, 1967, 23(8): 3353-3362.
- [14] Li Z Y, Sun H M, Xing J, et al. Chemical and biological comparison of raw and vinegar-baked *Radix Bupleuri* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 165: 20-28.
- [15] Kubota T, Hinoh H. Triterpenoids from *Bupleurum falcatum* L. - III Isolation of genuine sapogenins, saikogenins E, F and G [J]. Tetrahedron, 1968, 24(2): 675-686.
- [16] Kubota T, Hinoh H. Isolation of saikogenin E, a new triterpene from *Bupleurum falcatum* L. [J]. Tetrahedron Lett, 1966, 7(39): 4725-4728.
- [17] Kubota T, Hinoh H. Isolation of saikogenin F, another genuine sapogenin from *Bupleurum falcatum* L. [J]. Tetrahedron Lett, 1966, 7(41): 5045-5048.
- [18] Kubota T, Hinoh H. The constitution of saponins isolated from *Bupleurum falcatum* L. [J]. Tetrahedron Lett, 1968, 9(3): 303-306.
- [19] 李晓东. 柴胡炮制前后有效成分的比较分析 [J]. 中成药, 2000, 22(7): 483-485.
- [20] 许磊, 田稷馨, 宋瑞, 等. 柴胡醋制前后柴胡皂苷 a、b₂、c、d 的 LC-MS/MS 法测定及比较 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(4): 334-340.
- [21] 叶方, 杨光义, 杜士明, 等. 竹叶柴胡炮制前后有效成分含量比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 83-85.
- [22] 白宗利, 王岩, 贾天柱. 柴胡醋制前后挥发油成分的 GC-MS 分析 [J]. 中成药, 2009, 31(9): 1397-1398.
- [23] Xing J, Sun H M, Li Z Y, et al. Comparison of volatile components between raw and vinegar baked *Radix Bupleuri* by GC-MS based metabolic fingerprinting approach [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015. doi:10.1155/2015/653791.
- [24] 刘永春, 丛培臣. 柴胡的化学成分及药理作用研究概况 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(3): 216-218.
- [25] Zhao Y, Wang Y J, Zhao R Z. Vinegar amount in the process affected the components of vinegar-baked *Radix Bupleuri* and its hepatoprotective effect [J]. BMC Complement Alternat Med, 2016, 16(346): 1-7.
- [26] 王丽娜, 汪巍, 徐驰, 等. 柴胡醋制前后抗炎作用比较研究 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 1079-1081.
- [27] Tae H L, Jihoon C, Byeong M K, et al. Saikosaponin C

- inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis by suppressing caspase-3 activation and subsequent degradation of focal adhesion kinase in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2014, 445(3): 615-621.
- [28] 徐颖, 徐美华, 鄢连和. 柴胡的醋炙方法及临床应用 [J]. *传统医药*, 2006, 15(7): 56.
- [29] 聂淑琴, 杨庆, 李兰芳, 等. 柴胡与赤芍、醋柴胡与白芍配伍前后药效学比较研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2002, 8(3): 11-14.
- [30] Seneviratne C J, Wong R W K, Samaranayake L P potent anti-microbial activity of traditional Chinese medicine herbs against *Candida* species [J]. *Mycoses*, 2008, 51(1): 30-34.
- [31] Cheng Y, Huang Y, Tian Y, et al. Assessment of the effects of *Radix Bupleuri* and vinegar-baked *Radix Bupleuri* on cytochrome 450 activity by a six-drug cocktail approach [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 302-308.
- [32] Zhao R Z, Yuan D, Liu S J, et al. Liver targeting effect of vinegar-baked *Radix Bupleuri* on rhein in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 421-428.
- [33] Chen X, Yu T, Chen Z, et al. Effect of saikosaponins and extracts of vinegar-baked *Bupleuri Radix* on the activity of β -glucuronidase [J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(9): 785-791.
- [34] 汪巍, 王丽娜, 许枏, 等. 柴胡与醋柴胡抗大鼠免疫损伤肝纤维化作用比较研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(4): 828-830.
- [35] 王丽娜, 汪巍, 贾天柱. 北柴胡醋制前后对抑郁小鼠脑内 DA 和 DE 含量的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(9): 4-6.
- [36] 王丽娜, 汪巍, 贾天柱. 柴胡及醋柴胡对大鼠雌激素 (E) 水平的调节作用研究 [J]. *中医药学报*, 2014, 42(1): 56-58.
- [37] 汪巍, 陈映辉, 王丽娜, 等. 柴胡与醋柴胡疏肝解郁作用比较研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(3): 617-619.
- [38] 宁艳梅, 杜弢, 杨韬, 等. 柴胡不同炮制品抗抑郁作用比较研究 [J]. *中兽医杂志*, 2014, 2(10): 19-22.
- [39] Tzeng T F, Lu H J, Liou S S, et al. Vinegar-baked *Radix Bupleuri* regulates lipid disorders via a pathway dependent on peroxisome-proliferator-activated receptor- α in high-fat-diet-induced obese rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. doi:10.1155/2012/827278.
- [40] 张红霞, 刘剑刚, 马鲁波, 等. 柴胡、赤芍与醋柴胡、杭白芍对大鼠高脂血症作用的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2003, 9(2): 21-23.
- [41] 王岚, 李东晓. 论中药归经引经及其研究方法 [J]. *江西中医学院学报*, 2002, 14(1): 25-27.
- [42] 伍倩. 引经药对 P-糖蛋白的影响 [J]. *现代预防医学*, 2005, 32(7): 855-856.
- [43] 袁东. 引经药醋柴胡对大黄酸在大鼠体内分布的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008: 1-40.
- [44] 陈有军. 引经药醋柴胡对氧化苦参碱小鼠体内分布的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009: 1-51.
- [45] 何春晓, 张贝贝, 郑蕾, 等. 引经药醋柴胡对索拉非尼在大鼠血液和肝脏中药物浓度的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6): 62-66.
- [46] 赵莹, 赵瑞芝, 陈有军, 等. 醋柴胡对龙胆苦苷在小鼠体内分布的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(17): 71-74.
- [47] 刘丽娟, 周丹, 陈有军, 等. 引经药醋柴胡对大鼠肝细胞 pH 值影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(12): 2865-2867.
- [48] Brost P, Evers R, Kool M, et al. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins [J]. *J Nat Cancer Ins*, 2000, 92(16): 1295-1302.
- [49] Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions, and zwitterions [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 413-435.
- [50] 冯丽敏, 张娴, 赵瑞芝. 醋柴胡对 HEK293 细胞中 MRP1 蛋白摄取活性、蛋白表达及 mRNA 水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 21(17): 71-74.
- [51] 冯丽敏, 张娴, 赵瑞芝. 醋柴胡及其不同部位对 BRL3A 细胞摄取顺铂及 Oct2, Mrp2 基因表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(8): 1817-1819.
- [52] Zhao R Z, Liu L J, Wang Y J, et al. Vinegar-baked *Radix Bupleuri* modulates the cell membrane constituents and inhibits the P-gp activity in rat hepatocytes [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14(357): 1-7.
- [53] Ravindranath V, Strobel H W. Cytochrome P450-mediated metabolism in brain: functional roles and their implications [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(5): 551-558.
- [54] Zhao R Z, Liu S J, Mao S R, et al. Study on liver targeting effect of vinegar-baked *Radix Bupleuri* on resveratrol in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(3): 415-420.
- [55] Yu T Y, Chen X Z, Wang Y J, et al. Modulatory effects of extracts of vinegar-baked *Radix Bupleuri* and saikosaponins on the activity of cytochrome P450 enzymes *in vitro* [J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(10): 861-867.
- [56] 赵瑞芝, 刘少军. 中药引经理论与靶向给药 [J]. *中医杂志*, 2005, 16(9): 643-645.