

· 综述 ·

芍药-甘草配伍的研究进展

郭珊珊, 王 谦, 白立川, 郭政东*

中国医科大学附属卫生学校, 辽宁 沈阳 110001

摘要: 配伍是中药复方用药的特色和优势, 而药对则是最常见的配伍形式。芍药-甘草是来源于《伤寒论》的经典药对, 研究显示芍药-甘草配伍具有抗炎、镇痛、解痉等药理作用, 临床广泛应用于呼吸、消化、神经、肌肉、泌尿、内分泌等多系统疾病的治疗。综述芍药-甘草配伍后的药理作用、药效物质基础及其药动学研究进展, 分析配伍后化学成分在机体内的变化规律, 了解其体内的生物药剂学特征。

关键词: 芍药; 甘草; 中药复方; 芍药苷; 甘草苷

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)10-1481-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.10.024

Research progress on compatibility of *Paeoniae Alba Radix* and *Glycyrrhizae Radix*

GUO Shan-shan, WANG Qian, BAI Li-chuan, GUO Zheng-dong

Attached Health School, Chinese Medical University, Shenyang 110001, China

Key words: *Paeoniae Alba Radix*, *Glycyrrhizae Radix*; Chinese materia medica compound; paeoniflorin, glycyrrhizin

中药复方是中医药文化的精髓, 是中医治疗疾病的主要手段。配伍是中药复方用药的特色和优势所在。配伍后, 药效物质基础的量和体内药动学参数必然会发生变化, 且这种变化与药效具有一定的相关性。因此, 定量分析配伍后化学成分在机体内的变化规律, 了解其体内的生物药剂学特征, 目前已成为中医配伍理论研究的重点和热点^[1]。临床常以“药对”的形式用药, 其药味相对固定, 组成简单且具备中药配伍基本特点。药对发挥治疗作用, 一方面是中药基本性能所决定, 而另一方面其剂量配伍亦有举足轻重的作用。其中以张仲景《伤寒论》的芍药甘草汤为代表, 方中白芍与甘草配伍, 结构严谨, 配伍精当, 后世医家极为推崇, 这一经典配伍在许多古方及中成药制剂中都有应用, 如小建中汤、桂枝汤、真人养脏汤等。文献报道显示, 芍药、甘草的主要有效成分为白芍总苷、甘草总苷、甘草酸、异甘草素等。但是中药复方化学成分不单是单味药化学成分的简单组合, 而是发生了变化, 这种变化不仅表现在体外药剂学环节, 而且更多地表现

在体内药动学环节。本文通过查阅相关文献, 综述芍药-甘草配伍的药理作用、药效物质基础及其药动学研究进展, 以期为进一步深入研究提供参考依据, 并为甘草调和诸药的物质基础研究提供文献参考。

1 药理作用

芍药甘草汤为缓急止痛经典方剂, 芍药-甘草配伍的药理作用主要有抗炎、镇痛、解痉等, 目前该方在临床上已应用于呼吸、消化、神经、肌肉、泌尿、内分泌等多系统多科疾病的治疗^[2]。

1.1 抗炎镇痛

郑冬明等^[3]研究显示芍药甘草汤有效组分能抑制慢性压迫性损伤大鼠的机械痛敏和热痛敏作用, 其镇痛作用可能与降低白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平有关。刘陶世等^[4]观察发现芍药甘草汤总苷在150~600 mg/(kg·d)剂量下显著抑制二甲苯所致小鼠炎性耳肿胀; 在75~300 mg/(kg·d)剂量下显著抑制棉球引起的大鼠肉芽肿和鸡蛋清诱发的大鼠足跖肿胀; 在150~600

收稿日期: 2014-02-11

作者简介: 郭珊珊(1985—), 女, 实验师。Tel: 13840506693 E-mail: 231163662@qq.com

*通信作者 郭政东(1953—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药配伍与药动学。Tel: 13386885959 E-mail: guozhdong@163.com

mg/(kg·d) 剂量下显著减少醋酸所致小鼠的扭体次数, 显著延长小鼠热板法的痛阈值; 发现甘草总苷的抗炎作用优于白芍总苷, 但镇痛效应弱于白芍总苷, 甘草总苷和白芍总苷抗炎镇痛作用明显弱于芍药甘草汤总苷。

1.2 解痉

杨艳等^[5]通过利用 RM6240 生物机能分析系统记录单味药及白芍与甘草的配伍比例为 1:1、2:1、4:1、6:1 时对乙酰胆碱致离体回肠平滑肌收缩的作用, 探讨大剂量使用白芍增强镇痛及解痉作用的科学性。结果表明白芍与炙甘草配伍直接影响回肠平滑肌频率及张力变化率, 使肠蠕动变慢, 解痉作用加强, 进而增强缓急止痛效果。

1.3 增强免疫功能

刘文辉等^[6]研究显示, 芍药甘草汤能增强 CD⁴⁺T 淋巴细胞活性, 增强小鼠腹腔巨噬细胞的活化, 提高小鼠 NK 细胞的杀伤率, 对于 B 淋巴细胞分泌抗体的功能确有一定的促进作用, 能在一定程度上增强小鼠的免疫力。

1.4 其他作用

芍药甘草汤有效组分(芍甘多苷)具有增加正常大鼠胆汁流量, 降低异硫氢酸-1-萘酯黄疸模型小鼠总胆红素、1 min 胆红素及天冬氨酸转氨酶(AST)水平的作用^[7]。芍甘多苷还具有明显的肝脏保护作用, 对 CCl₄ 诱发大鼠亚急性肝损伤升高的转氨酶有明显的降低作用, 并使形态学上变性和坏死的肝细胞得到明显地改善和恢复, 能降低血栓素 B₂ (TXB₂) 量, 升高 PGF_{1α}/TXB₂ 比值, 降低 NO 的量和 NOS 活性^[8]。

2 药效物质基础研究

2.1 有效成分

陈梅等^[9]通过组方的单味药提取液、芍药甘草汤提取液与大鼠 ig 芍药甘草汤后的血清样品 HPLC 色谱图进行比较分析, 根据各成分保留时间确定芍药甘草汤给药后血清样品有 32 个血中移行成分, 其中 17 个为原方直接入血成分, 15 个为代谢产物。芍药中的入血原型成分为没食子酸(gallic acid)、异芍药苷(isopaeoniflorin)、白芍苷(albiflorin)、芍药苷(paeoniflorin)、异苯甲酰芍药苷(isobenzoyl-paeoniflorin); 甘草中的入血原型成分为异佛来心苷(isoviolanthin)、甘草素-4'-O-芹糖基-(1→2)葡萄糖苷(4'-O-[β-D-apiofuranosyl (1→2)-β-D-glucopyranosyl] liquiritigenin)、甘草苷(liquiritin)、异甘草素-4'-O-芹糖基-(1→2)葡萄糖苷(4-O-[β-D-apiofuranosyl (1→

2)-β-D-glucopyranosyl] isoliquiritigenin)、异芒柄花苷(isoononin)、异甘草苷(isoliquiritin)、甘草素(liquiritigenin)、甘草酸(glycyrrhizic acid)。李军等^[10]用超高效液相色谱法测定白芍单煎液中 4 种活性成分及与甘草配伍前后量的变化, 显示白芍与甘草配伍后合煎液的没食子酸量升高, 而芍药内酯苷、芍药苷和苯甲酸的量降低。

2.2 效应组分

甘草总苷和白芍总苷为抗炎镇痛的效应组分, 甘草总苷的抗炎作用优于白芍总苷, 但镇痛效应弱于白芍总苷, 甘草总苷和白芍总苷抗炎镇痛作用明显弱于配伍后的芍甘总苷^[4]。陈丽华等^[11]运用血清药理学方法, 采用 HPLC 法测定含药血清图谱, 得出芍药甘草复方效应组分为含芍药苷效应组分、含甘草酸效应组分与含甘草总黄酮效应组分, 且其最佳组方配比为 1:1:2。

3 芍药甘草配伍的药动学研究

3.1 对有效成分的影响

3.1.1 芍药苷 芍药苷是一种单萜类糖苷化合物, 具有抗自由基损伤, 抑制细胞内钙超载和抗神经性等活性, 体内实验证明其有降低血液黏度、抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化、抗惊厥等多种生物学效应, 并且毒副作用小^[12]。芍药苷在 25~200 μg/mL 时, 在 Caco-2 细胞单层模型中属中等吸收^[13], 大鼠 ig 给予芍药苷的生物利用度仅为 7%~21%^[14-15], 杨秀伟等^[16]的研究结果表明芍药苷属难吸收化合物。白芍总苷主要成分包括芍药苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷和芍药内酯苷, 白芍总苷胶囊中芍药苷、五乙酰芍药苷和芍药内酯苷的平均质量分数分别约为 38%、2%、9%^[17]。因此芍药苷吸收不良, 将影响白芍总苷的生物利用度。

大鼠 ig 给予芍药苷后, 体内吸收、消除较快, 具有线性动力学特征^[18]。王文萍等^[19]通过检测给予芍药、甘草单方或芍药甘草汤后, 动物血浆中芍药苷的药动学参数, 探索芍药甘草汤配伍的合理性。结果表明, 与单方相比, 给予芍药甘草汤后大鼠血浆中芍药苷达峰浓度提高, 相对生物利用度增加, 半衰期缩短, 表明甘草促进了芍药中芍药苷的吸收, 提高了其体内浓度, 这可能是复方芍药甘草汤解痉、镇痛、镇静等功效较强的体内药动学依据。

甘草主要活性成分甘草酸 po 给药后在肠道转化为甘草次酸而被吸收。刘卉等^[20]研究了甘草酸及其代谢产物甘草次酸对芍药中主要活性成分芍药苷

在大鼠体内药动学特征的影响,结果表明甘草酸能降低芍药苷 C_{\max} 、 t_{\max} 和 AUC; 甘草次酸能增加芍药苷 C_{\max} 、 t_{\max} , 显著提高芍药苷 AUC。提示甘草提高芍药苷生物利用度可能与甘草酸的代谢产物甘草次酸的作用相关。有文献报道芍药苷为 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物^[21], 而甘草酸对 P-gp 有一定的诱导作用^[22], 因此甘草酸可能竞争性抑制芍药苷的吸收从而降低芍药苷的生物利用度; 而甘草次酸对 P-gp 具有一定的抑制作用^[23-24], 能促进芍药苷的吸收, 进而能显著增加其生物利用度。

3.1.2 甘草酸和甘草次酸 甘草酸为甘草的主要活性成分, 具有广泛而较强的生物活性, 如抗炎、抗变态反应、抗肿瘤、抗病毒、保肝、抗溃疡等。甘草酸因相对分子质量大、极性大, *po* 后很难以原型状态被吸收, 需经胃肠道细菌水解成相应的甘草次酸后吸收入血。甘草酸注射给药后, 迅速从胆汁排入肠道, 血浆甘草酸水平迅速下降, 排入肠道的甘草酸被肠道细菌水解成甘草次酸后进入肠肝循环, 所以甘草酸无论注射还是 *po* 给药, 在体内主要是以其活性代谢物甘草次酸的形式被吸收、分布到各个组织器官, 最终以甘草次酸的形式排出体外^[25]。孙玉明等^[26]研究芍药苷对甘草酸及其活性代谢产物甘草次酸吸收动力学的影响。结果表明, 与单独给药相比, 联合给药后甘草酸达峰浓度与 AUC 分别降低至单独给药的 9%和 33%, t_{\max} 显著延长, 清除率 (CL) 增加, 分布更为广泛, 甘草次酸仅出现半衰期 ($t_{1/2}$) 显著延长, 而其他药动学参数无明显变化, 表明芍药苷对甘草酸的吸收速度和程度均有显著性抑制, 对甘草次酸吸收动力学影响较小。王文萍等^[19]研究表明, 与单方相比, 给予芍药甘草汤后大鼠血浆中甘草次酸的达峰时间提前, 峰浓度增加, 这可能是复方芍药甘草汤抗溃疡、解痉、抗炎等功效迅速、高效的体内药动学依据。

3.1.3 甘草苷 沈岚等^[27]以甘草酸、甘草苷为指标性成分, 运用药动学方法分别比较芍药甘草效应组分和甘草酸效应组分、甘草黄酮效应组分在大鼠体内的药动学参数。结果给予芍药甘草效应组分与单独给予甘草酸效应组分比较, 甘草酸 AUC 显著增加, t_{\max} 延长, C_{\max} 明显增加, 且体内消除速率显著减慢, 与单独给予甘草黄酮效应组分比较, 甘草苷 AUC 显著增加, C_{\max} 明显增加, t_{\max} 缩短。

3.2 对效应组分的影响

3.2.1 白芍总苷 白芍总苷已作为第 1 个抗炎免

疫调节药被正式批准生产上市, 用于治疗类风湿关节炎, 具有疗效稳定、耐受性好、不良反应少的特点^[28-29]。近年来, 白芍总苷用于抑郁症、自身免疫性疾病治疗的研究日渐增多^[30-31]。韩丽等^[32]采用卡介苗加脂多糖尾静脉注射法建立小鼠免疫性肝损伤模型, HPLC 法测定模型小鼠和正常小鼠 ig 给予白芍总苷 (0.47、1.41、2.82 g/kg) 后不同时间点血浆中芍药苷和芍药内酯苷浓度, 根据药时曲线计算药动学参数, 采用 SPSS11.5 软件分析各组、各剂量间药动学参数的异同。结果显示与正常组相比, 模型组小鼠体内白芍总苷的 t_{\max} 明显缩短, $t_{1/2}$ 明显延长, C_{\max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著增大; 各剂量间白芍总苷的 t_{\max} 和 $t_{1/2}$ 没有差异, 芍药苷剂量与 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 有一定的相关性。表明免疫性肝损伤小鼠对白芍总苷的吸收速度较正常小鼠加快, 吸收量较大, 消除减慢。

3.2.2 甘草总苷 彭燕等^[33]研究甘草总苷及其主要成分甘草酸对 Caco-2 细胞 P-gp 功能和表达的影响, 进一步探讨甘草配伍解毒可能的作用机制。结果经过 1 h 的干预, 5、10、50 $\mu\text{g/mL}$ 甘草总苷和甘草酸使细胞内罗丹明-123 的荧光强度分别较阴性对照组显著减少 41.4%、37.4%、34.8%和 33.3%、29.9%、27.5%, 对 P-gp 功能表现出诱导作用 ($P < 0.05$)。高质量浓度的甘草总苷 (100、200、400 $\mu\text{g/mL}$) 和高浓度的甘草酸 (100、200、400 $\mu\text{mol/L}$) 对细胞内罗丹明-123 的荧光强度影响不显著 ($P < 0.05$)。经过 72 h 甘草总皂苷、甘草酸的干预, 荧光强度与阴性对照组相比均显著增强 ($P < 0.05$), 呈剂量依赖性。表明甘草总皂苷、甘草酸在一定剂量范围内既增强 Caco-2 细胞 P-gp 的功能, 又能上调 P-gp 的表达。甘草酸可能是甘草总苷影响 P-gp 功能和表达的有效成分。

3.3 多组分配伍前后各自的量及指纹图谱变化研究

沈岚等^[34]在建立芍药甘草体内成分指纹图谱分析方法的基础上, 运用药动学方法比较 ig 给药后不同时间的大鼠血浆中各药味特征移行入血成分量的变化, 并对药动学参数进行方差分析, 探讨不同煎煮方式对芍药甘草复方大鼠血中移行组分的药动学影响, 从药动学角度阐释芍药甘草复方配伍的合理性。结果显示移行入血的 6 个成分在体内的吸收趋势均为芍药甘草合煎液大于单煎合并液, 其中保留时间为 5.2、11.0、12.0、14.6 min 的特征峰具有统计学意义, 表明芍药甘草复方配伍在体内吸收以

合煎较好,从药动学角度证明了芍药甘草复方配伍的合理性。

芍药-甘草为中医常用药对,芍药与甘草的剂量配比有1:1、3:2和2:1等,临床常用的为芍药甘草汤,原方剂量为白芍4两、甘草(炙)4两,在《伤寒杂病论》中所载白芍-甘草药对的最小配比为0.6:1,张仲景“芍药甘草汤”的配比为1:1,现代临床常用配比3:1^[35]。胡蓉婉等^[36]在建立芍药甘草体内成分特征图谱分析方法的基础上,将芍药、甘草不同剂量配比组于ig给药后,不同时间的大鼠血浆中各特征移行入血成分的药动学参数进行比较分析,并以各移行入血成分药动学参数与甘草剂量进行回归,探讨不同甘草剂量配伍对芍药甘草复方移行入血成分药动学参数的影响。结果显示,芍药甘草复方中芍药与甘草的配比以1:1为最佳,与古方常用剂量相符,且各移行入血成分的吸收在一定的范围内与甘草剂量符合二项式拟合,各移行入血成分间也具有相关性,从药动学角度证明了芍药甘草药对剂量配伍的合理性。

4 结语

配伍是中药复方的特色,合理的配伍往往能起到增效、减毒等作用。中医理论认为,甘草具有“调和诸药”的功效,在中药复方中应用非常广泛。但其调和诸药的物质基础、作用机制、药效学和药动学研究等都不深入。芍药-甘草这对经典的中药配伍药对,是在中医长期临床用药实践中应用有效的用药形式,也是中医理论整体观和辨证论治的具体体现,其中芍药酸寒,养血敛阴、柔肝止痛;甘草甘温,健脾益气、缓急止痛。二药相伍,酸甘化阴、调和肝脾,有柔筋止痛之效。现有文献证明,芍药、甘草配伍,甘草能够促进芍药中解痉、镇痛有效成分芍药苷及有效组分芍药总苷的吸收;同时,芍药能促进甘草中解痉、抗炎有效成分甘草次酸的吸收,证明了该配伍的合理性。因此需要整合中医药理论、现代“组学”方法和分析技术、数据挖掘理论等建立符合中医药特色的复方药动学研究模式,进一步对该药对进行深入的药动学-药效学研究,同时为甘草“调和诸药”物质基础及作用机制研究提供参考。

中药复方的化学成分,特别是有效成分是复方制剂发挥药效的主要物质基础,与组方原则或配伍理论关系密切。中药成分的复杂性限制了中药复方配伍的体内研究,现有文献的研究思路与方法大多为研究配伍前后指标性成分的药动学,虽能一定程

度上阐释中药复方体内作用的特点,但无法反映配伍后已知和未知的复方效应组分的经时吸收变化,效应组分相互间的经时动态变化也无从表征,而这种效应组分相互配比的经时变化又恰恰与生物效应相关,故静态单一的研究方法不能全面阐释中药复方配伍的机制,难以符合中药多成分、多靶点、多途径的作用特点。另外,中药复方中的单体成分可以是强效的,也可以是弱效的,既不能简单认为主要药味的主要成分即为复方的有效成分,也不能机械地应用西药的尺度来衡量中药单体成分的活性。中药复方配伍研究应以其不同化学成分的组量比和相互作用研究为特色,尤其应注重对综合效应的有效物质组群进行体内研究,从效应组分的经时吸收变化层面来多元、动态地揭示配伍规律。因此,系统研究复方制剂进入体内后各配伍组分间的相互作用对活性成分的转化、吸收、分布、代谢等各个环节的影响,将客观地反应药效学的物质基础和作用过程,对于阐明和揭示复方制剂作用机制及其科学内涵,设计及优选给药方案,促进中药新药开发和剂型改进及质量控制,推动中医药走向世界,并最终实现中药现代化。

近年来,我国学者对一大批中药复方进行了药动学研究,并提出了不少新理论和新方法,如“证治药动学”、“复方霰弹理论”、“复方效应成分药动力学”、“中药胃肠药动学”、“中药血清药物化学”、中药复方“总量”药动学等^[37-38]。药对是最基本的复方,中药复方中有很多常用药对,如芍药-甘草、生姜-半夏、麻黄-桂枝、桂枝-甘草等,中医理论认为药对之间有“相须”、“相使”的作用,但其“相须”、“相使”的物质基础是什么,作用机制如何等尚不明确,因此应深入研究这些经典药对,尤其是开展药对药动学研究,这对于揭示中药复发的科学内涵将具有重要意义。

参考文献

- [1] Lin L, Liu J X, Zhang Y, et al. Evaluation of different combinations of components of Chinese formulation Shuangshentongguan by using AUC values [J]. *Acta Pharm Sin*, 2009, 44: 1029-1033.
- [2] 张保国,刘庆芳.芍药甘草汤临床研究与新用[J].*中成药*, 2012, 34(9): 1774-1777.
- [3] 郑冬明,张娟,王锐,等.芍药甘草汤有效组分对慢性坐骨神经结扎大鼠IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的影响[J].*中华中医药学刊*, 2013, 31(4): 801-803.
- [4] 刘陶世,赵新慧,段金彪,等.芍药甘草汤总苷抗炎镇

- 痛作用的配伍研究 [J]. 中国新药与临床药理, 2007, 18(6): 427-430.
- [5] 杨 艳, 李东华, 王 洋, 等. 大剂量使用芍药与甘草配伍解痉作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 347-349.
- [6] 刘文辉. 芍药甘草汤对小鼠免疫功能影响的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [7] 宋 军, 赵军宁, 王晓东, 等. 芍药甘草汤有效组分芍甘多苷利胆退黄作用研究 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 870-871.
- [8] 宋 军, 赵军宁, 王晓东, 等. 芍药甘草汤有效组分(芍甘多苷)对四氯化碳亚急性肝损伤大鼠肝脏 NO、NOS 和 TXA₂、PGI₂ 的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 46(4): 266-269.
- [9] 陈 梅. 芍药甘草汤入血成分的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [10] 李 军, 甘平平, 钟美佐, 等. 超高效液相色谱法测定白芍单煎液中 4 种活性成分及与甘草配伍前后含量的变化 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(16): 1301-1304.
- [11] 陈丽华, 冯 怡, 徐德生, 等. 芍药甘草复方效应组分对大鼠胃底环形肌条作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 1-4.
- [12] 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 100-103.
- [13] 宋 丽, 张 宁, 徐德生. 芍药苷在 Caco-2 细胞模型中吸收机制的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 41-44.
- [14] 丁光超, 王芳芳, 叶肖粟. 芍药苷在大鼠体内的药动学和生物利用度研究 [J]. 西北药学杂志, 2009, 24(2): 124-125.
- [15] 李 娜, 陈西敬, 吴 磊, 等. 甘草酸对芍药苷大鼠肠吸收的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2908-2909.
- [16] 杨秀伟, 郭 洁, 徐 隗. 芍药苷类化合物在人源肠 Caco-2 细胞单层模型中的吸收转运研究 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2097-2104.
- [17] 王 巧, 刘荣霞, 毕开顺, 等. HPLC 法测定白芍总苷胶囊中芍药内酯苷、芍药苷和苯甲酰芍药苷 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1630-1632.
- [18] 刘 斌, 杨昭毅, 魏 伟. LC-MS/MS 测定大鼠血浆中芍药苷及其药物动力学特征 [J]. 安徽医科大学学报, 44(6): 707-711.
- [19] 王文萍, 王垂杰, 谷 松, 等. 芍药甘草汤配伍意义的药动学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(3): 382-387.
- [20] 刘 卉, 单进军, 康 安, 等. 甘草酸和甘草次酸对芍药苷在大鼠体内药动学参数的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1610-1614.
- [21] 杨 洋, 李文兰, 季宇彬, 等. 八珍汤中芍药苷、阿魏酸肠吸收影响因素研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报, 2010, 26(4): 385-389.
- [22] 刘艳文. 甘草酸对中毒剂量下马钱子碱代谢动力学影响及解毒机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [23] 何 丹. 甘草提取物及其三种主要有效成分对 Caco-2 细胞膜上 P-gp 功能和表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [24] Nabekura T, Yamaki T, Ueno K, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(5): 867-873.
- [25] Wang L L, Huang X, Zhang L. Pharmacokinetics of glycyrrhizin [J]. *World Chin J Digestol*, 2000, 8(5): 567-569.
- [26] 孙玉明, 杨 洋, 李 冬, 等. 芍药苷对甘草酸及甘草次酸大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 599-604.
- [27] 沈 岚, 张 梁, 冯 怡, 等. 芍药甘草复方配伍药动学研究 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 374-377.
- [28] Zheng Y Q, Wei W. Total glucosides of paeony suppresses adjuvant arthritis in rats and in tervenes cytokine-signaling between different types of synoviocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(10): 1560-1573.
- [29] Chang Y, Wei W, Zhang L, *et al.* Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on synoviocytes activities in rat collagen-induced arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(1): 43-48.
- [30] 肖 莹. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的应用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2008, 2(1): 55-60.
- [31] 郑琳颖, 潘竞锋, 吕俊华, 等. 白芍总苷药理作用研究 [J]. 广州医药, 2011, 42(3): 66-69.
- [32] 韩 丽, 张玲非, 张肖玲, 等. 白芍总苷在免疫性肝损伤小鼠药代动力学研究 [J]. 中国药理与临床, 2012, 28(6): 69-71.
- [33] 彭 燕, 谭晓斌, 贾晓斌. 甘草总皂苷及甘草酸对 Caco-2 细胞 P-gp 功能和表达的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(9): 1846-1851.
- [34] 沈 岚, 冯 怡, 徐德生, 等. 配伍前后芍药特征化学组分体内药动学变化研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(23): 1774-1776.
- [35] 李 妍, 杨燕云, 张振秋, 等. 白芍-甘草药对不同配伍比例提取物中有效成分溶出规律的研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 291-295.
- [36] 胡蓉婉, 沈 岚, 冯 怡, 等. 甘草剂量变化对芍药甘草复方移行入血成分的药动学影响 [J]. 药学报, 2011, 46(3): 329-332.
- [37] 冯彬彬, 张建海, 徐晓玉, 等. 中药复方药动学研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 77-79.
- [38] 岳鹏飞, 吴 彬, 郑 琴, 等. 基于多组分多维向量归一的中药复方“总量”药动学评价模式的创新与思考 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 335-338.