

芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析

肖焱焱^{1,2,3,4,5,6}, 朱菁^{1,2,3,4,5,6}, 刘心雨^{1,2,3,4,5,6}, 金骏辉^{1,2,3,4,5,6}, 李雨欢^{1,2,3,4,5,6}, 葛宗瑞^{1,2,3,4,5,6}, 马继浩^{1,2,3,4,5,6}, 张彩云^{1,2,3,4,5,6*}

1. 安徽中医药大学 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. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
4. 安徽省道地中药材品质提升创新协同中心, 安徽 合肥 230012
5. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012
6. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 芍药甘草汤是历代中医常用的经典名方之一, 由白芍和炙甘草组成, 治疗血虚身痛、脘腹气血不足之疼痛等症。现代临床主要用于治疗颈间腰痛证、胃肠道疾病、神经系统疾病、皮肤病等疾病。对近年来芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展进行总结和分析, 从质量传递与溯源、成分可测性、成分有效性、成分特异性及复方配伍环境 5 个方面对芍药甘草汤质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测。预测分析发现芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、槲皮素、山柰酚、没食子酸可作为芍药甘草汤的 Q-Marker, 为经典名方芍药甘草汤质量控制体系和全过程质量溯源体系建立提供科学依据。

关键词: 芍药甘草汤; 质量标志物; 芍药内酯苷; 芍药苷; 甘草苷; 甘草酸; 槲皮素; 山柰酚; 没食子酸

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)24-7960-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.24.034

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Shaoyao Gancao Decoction and predictive analysis of its Q-Marker

XIAO Yao-yao^{1,2,3,4,5,6}, ZHU Jing^{1,2,3,4,5,6}, LIU Xin-yu^{1,2,3,4,5,6}, JIN Jun-hui^{1,2,3,4,5,6}, LI Yu-huan^{1,2,3,4,5,6}, GE Zong-rui^{1,2,3,4,5,6}, MA Ji-hao^{1,2,3,4,5,6}, ZHANG Cai-yun^{1,2,3,4,5,6}

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

Abstract: Shaoyao Gancao Decoction (芍药甘草汤) is one of the classic prescriptions commonly used in ancient Chinese medicine. It is composed of Baishao (*Paoniae Radix Alba*) and Zhigancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata cum Melle*) to treat blood deficiency, body pain and pain caused by deficiency of *qi* and blood in the stomach. In modern clinic, it is mainly used for the treatment of neck and waist pain syndrome, gastrointestinal diseases, nervous system diseases, skin diseases and other diseases. This paper

收稿日期: 2022-06-22

基金项目: 安徽省科技重大专项项目(202203a07020031); 安徽省教育厅基金项目(KJ2021ZD0065); 大学生创新创业训练计划项目(202110369021)

作者简介: 肖焱焱, 硕士研究生, 主要从事中药物质基础的研究。E-mail: 1457162410@qq.com

*通信作者: 张彩云, 博士, 教授, 研究方向为中药制剂和缓控释纳米制剂及药动学。E-mail: cyzhang6@ustc.edu.cn

summarized and analyzed the chemical composition, pharmacological effects and clinical application of Shaoyao Gancan Decoction in recent years. Then, its quality marker (Q-Marker) was predicted from five aspects of quality transfer and traceability, component measurability, component effectiveness, component specificity and compound compatibility environment. Finally, it was predicted that albiflorin, paeoniflorin, liquiritin, glycyrrhizic acid, quercetin, kaempferol and gallic acid could be used as Q-Marker of Shaoyao Gancan Decoction. This study provides scientific reference for the establishment of the quality control system and the whole process quality traceability system of the classic Shaoyao Gancan Decoction.

Key words: Shaoyao Gancan Decoction; quality marker (Q-Marker); albiflorin; paeoniflorin; liquiritin; glycyrrhizic acid; quercetin; kaempferol; gallic acid

芍药甘草汤为国家药品监督管理局发布的《古代典籍名方编目表(首批)》100 首古典名方之一^[1], 最先收录至汉代医学家张仲景所著《伤寒论》第 29 条^[2]: “伤寒, 脉浮, 自发汗, 小便数, 心烦, 微恶寒, 脚挛急。若厥愈足温者, 更作芍药甘草汤饮与服之, 其脚即能伸”。芍药甘草汤由白芍和炙甘草组成, 其配比与用法用量为“白芍药四两(味酸, 微寒炙), 甘草四两(炙, 甘平), 右二味, 以水三升, 煮取一升零五, 去滓, 分温再服”^[3]。方中白芍性味酸苦, 具有滋阴养血、柔肝缓急之功; 炙甘草则具有补脾益气、缓急止痛及缓解痉挛之效; 全方主治津液耗伤、阴血亏虚、筋脉失濡所致诸痛证^[4]。

质量标志物(quality marker, Q-Markers)由刘昌孝院士^[5]于 2016 年提出, 是指广泛存在于各种中药材生产和传统中药加工生产中所固有存在的物质及在加工和生产的过程中产生出来的、和各种药材本身的质量功能属性相联系较为密切的物质, 是具有中药安全性和有效性的标志性物质。本文在总结近几年来芍药甘草汤的化学成分、药理作用和临床应用的基础上, 从质量传递与溯源、成分可测性、成分有效性、成分特异性及复方配伍环境 5 个方面对芍药甘草汤的 Q-Marker 进行预测, 以此为芍药甘草汤的质量控制体系建立提供参考依据。

1 化学成分

中药复方制剂具有多成分、多靶点、多路径等复杂作用特性, 中药复方活性物质的分析研究是进一步阐释其药效物质基础与作用机制的一个重点课题^[6]。目前已对芍药甘草汤组方药材成分和全方化学成分系统地开展并进行了比较全面且深入的研究。周海玲等^[7]首次运用了高效液相色谱-飞行时间串联质谱法从芍药中分离了单萜苷、鞣质、有机酸和黄酮类等化学成分, 并分析出其中 13 种主要成分的化学结构, 分别为没食子酸、芍药新苷、羟基芍药苷、儿茶素、没食子酸甲酯、6'-葡萄糖芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、芍药苷亚硫酸酯、没食子酰

芍药苷、1,2,3,4,6-五没食子酰-O-β-O-葡萄糖、苯甲酰氧化芍药苷及苯甲酰芍药苷。崔园园等^[8]研究发现甘草蜜炙后, 其中甘草素、甘草黄酮 A 以及异甘草苷等 8 种黄酮类化合物的含量明显提高, 而甘草黄酮醇、甘草宁 A 以及毛蕊异黄酮等和 7,2',4'-三羟基-5-甲氧基-3-芳香豆素、红花岩黄芩香豆雌酚 B 的含量明显下降, 该研究结果可为甘草生熟异用的主要物质基础研究提供参考。

在芍药甘草汤全方化学成分研究方面, 何利等^[9]运用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)技术建立了芍药甘草汤的指纹图谱, 并检测了其中没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、芹糖异甘草苷、异甘草苷、甘草酸 7 种成分的含量。吕欣锴等^[10]也采用超高效液相色谱(ultra-performance liquid chromatography, UPLC)技术建立了芍药甘草汤的指纹图谱, 共标定了 59 个共有峰, 并且测定了芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、芹糖基异甘草苷、异甘草苷、异甘草素和甘草酸铵 7 种水溶性成分的含量。陈彭月等^[11]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱技术定性分析了芍药甘草汤药渣中的 16 种化学成分, 并通过 HPLC 进行了定量分析。

2 药理作用

芍药甘草汤自古有“解痉止痛第一方”的美誉, 可以滋阴养血、柔肝止痛, 其药理作用主要为解痉、消炎、镇痛等^[12]。

2.1 解痉作用

痉挛状态是指脑卒中、脊髓损伤等上运动神经元损伤的一种临床表现。由于运动神经元失去控制大脑皮层的能力, 肌肉出现牵张反射亢进、随意运动障碍等症状, 从而严重影响患者肢体功能康复^[13]。芍药甘草汤在解痉方面运用范围广泛, 现代临床研究表明, 芍药甘草汤可用于治疗各种肌肉痉挛性疾病^[12], 还能够起到缓解小儿腓肠肌痉挛症和胃肠道平滑肌痉挛症等病症的作用^[14]。此外, 李甫等^[15]发

现芍药甘草汤能够通过控制内质网应激蛋白 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)/自噬效应蛋白 1 (Beclin1) 信号通道,降低平滑肌细胞的 Cajal 间质细胞内质网应激所致的过量自噬,进而改善 Oddi 括约肌功能障碍 (sphincter of Oddi dysfunction, SOD) 平滑肌舒张效应^[16]。

刘涛^[17]从蛋白互作网络的角度分析芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性瘫痪的作用机制,研究结果表明白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteine-containing aspartate-specific protease 3, CASP3)、丝裂原活化蛋白激酶 8 (mitogen activated protein kinases 8, MAPK8) 等是芍药甘草汤抗痉挛的重要靶点。芍药甘草汤中炙甘草含有的槲皮素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、异鼠李素以及白芍和炙甘草都含有的山柰酚是治疗脑梗死后痉挛性瘫痪的主要活性成分。黄勇等^[18]研究发现芍药甘草汤可能通过调节痉挛性瘫痪大鼠脊髓内 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸 (glycine, Gly) 与 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的水平,使脊髓损伤后痉挛性瘫痪大鼠患肢肌张力降低,从而缓解痉挛状态,进而对损伤后肌痉挛疾病产生一定的疗效。黄汝成等^[19]研究发现芍药甘草汤可缓解帕金森病大鼠脑内神经递质水平,并减轻肌强直,使帕金森病大鼠的自主活动度提高。

2.2 抗炎、镇痛作用

药理研究显示,白芍、甘草都具有较好的抗炎和免疫调节作用,而对于芍药甘草汤整方来说,其对一些组织和脏器的炎症反应具有一定的抑制作用^[2,20-22]。吕璐等^[20]认为葡萄膜炎的发病机制可归于肝急、挛缩,符合芍药甘草汤证治要点,其以白芍与炙甘草 3:1 的对比对眼部的葡萄膜炎进行治疗,作用机制可能与下调致炎因子 IL-17 的表达有关。郑东翔等^[21]研究发现芍药甘草汤能够调节核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)/环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)/核因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路,使氯胺酮相关性膀胱炎 (ketamine-associated cystitis, KC) 模型大鼠氧化应激及炎症反应得到抑制,从而使膀胱功能得到了改善,膀胱组织损伤降低,能够有效治疗 KC。武蓓等^[22]研究发现芍药甘草汤可能通过嘧啶代谢,丙氨酸、天冬氨

酸和谷氨酸代谢,嘌呤代谢,乙醛酸和二羧酸代谢及三羧酸循环等代谢通路,对炎症后肠易激综合征大鼠进行一定的干预。

《黄帝内经》记载:“经脉流行不止,环周不休,寒气入经而稽迟,泣而不行,客于脉外则血少,客于脉中则气不通,故卒然而痛”,认为经脉阻滞,不通则痛;气血津液运行不畅,正气亏虚,不能荣养脏腑经络,不荣则痛^[23-25]。根据药物配伍方解推断,芍药甘草汤中白芍和炙甘草相伍功效为酸甘化阴,调和肝脾,能够柔筋止痛^[26]。

孙婷等^[27]研究发现芍药甘草汤可用于治疗一系列的急性疾病引起的疼痛,如腰扭伤及腰椎间盘突出症等,芍药甘草汤对治疗早期腰椎间盘突出症疼痛的疗效显著。钟远鸣等^[28]研究发现芍药甘草汤的抗氧化、抗炎及调节免疫反应的能力主要是通过多成分-多靶点-多通路的特征来体现,如槲皮素作用于基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases 9, MMP9) 靶点调控肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路,阐明了其治疗腰椎间盘突出症早期疼痛的作用机制。而褚雪雷等^[29]开展了芍药甘草汤对癌性疼痛的影响研究,表明芍药甘草汤也可能通过多靶点、多通路及多层次来达到止痛作用。

芍药甘草汤具有很好的抗炎、镇痛作用,杨芳洁等^[30]研究发现芍药甘草汤可调节脊髓组织中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体的合成和释放,从而降低 IL-18 炎症因子的表达,起到对急性期神经根型颈椎病的抗炎、镇痛效果。吴大伟等^[31]发现芍药甘草汤可通过减轻神经根局部炎症水肿以及 IL-6、IL-33 及 TNF- α 相关炎症因子的表达,进而有效改善神经根型颈椎病大鼠的感觉和运动功能。

芍药甘草汤通过舒缓解痉调节机制也可以间接止痛,如李甫等^[15]通过芍药甘草汤抑制 IRE1/Beclin1 信号通路,调节内质网应激引起的过度自噬,并减轻反馈,进而改善 SOD 平滑肌舒张效应,证明了芍药甘草汤显著改善 SOD 患者腹痛的临床疗效。

3 临床应用

目前,芍药甘草汤在临床上主要用于治疗颈间腰腿痛症、胃肠道疾病、神经系统疾病和皮肤病等。

3.1 颈间腰腿痛证

芍药甘草汤具有柔筋止痉、缓急止痛的作用,

临床治疗中缓解颈间腰腿痛的效果显著^[32-39]。王志元^[32]用芍药甘草汤治疗骨性关节炎患者,改善炎症水平疗效明显,临床治疗效果显著。赵新友等^[33]用芍药甘草汤联合双氯芬酸钠肠溶片+冰敷治疗踝关节骨髓水肿综合征,有效减轻疼痛症状,使踝关节功能得到改善,治疗效果确切。魏小玲^[34]采用芍药甘草汤治疗颈肩腰腿痛的有效率高达 95.83%,而常规化学药治疗的有效率仅为 77.08%,结果显示 2 组数据差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。宋明等^[35]的研究也证明了芍药甘草汤对颈肩腰腿痛的临床效果,患者疼痛症状减轻,且适用性普遍较高。黄世伟^[36]则将芍药甘草汤联合双氯芬酸钠缓释片对腰腿痛进行治疗,结果发现该方法疗效显著。雷涛等^[37]通过芍药甘草汤联合针刺治疗急性踝关节扭伤,观察组治疗总有效率为 94.00%,高于对照组的 80.00% ($P<0.05$)。闫晓光^[38]通过观察治疗 100 例踝关节骨髓水肿综合征患者,证实芍药甘草汤治疗踝关节骨髓水肿综合征的确切疗效。王和强等^[39]临床观察发现芍药甘草汤可显著提高椎间盘源性腰痛的疗效。

3.2 胃肠道疾病

根据现代药理研究,芍药甘草汤对于肠道平滑肌具有良好的解痉镇痛的作用,其对于各种胃肠道疾病的治疗均有良好疗效^[4]。曾纪权等^[40]研究表明放疗过程中配合芍药甘草汤保留灌肠的实验组放射性直肠炎的发生率明显低于只放疗治疗的对照组,2 组具有显著性差异 ($P<0.05$)。刘世儒等^[41]研究芍药甘草汤加益胃汤合裴氏胃安康冲剂对胃阴亏虚型慢性胃炎患者的治疗效果,选取了 68 例胃阴亏虚型患者,分为对照组和实验组,实验组治疗有效率为 94.12%,高于对照组的 70.59%,与对照组患者相比,实验组患者的生活质量及临床疗效均较高,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。张哲^[42]研究了芍药甘草汤和多潘立酮对功能性腹痛患儿的治疗效果,芍药甘草汤(治疗组)和多潘立酮(对照组)比较发现,芍药甘草汤能够更加有效地缓解腹痛,且复发率较低,用药安全可靠,证实了其在治疗小儿功能性腹痛方面临床疗效良好。钟琴娟等^[43]通过研究胃阴不足证幽门螺杆菌感染消化性溃疡的机制,发现常规四联疗法联合益胃汤合芍药甘草汤加减对其治疗效果显著,其发挥疗效的途径之一可能是调节血清中骨成熟标志物 I 型前胶原氨基端原肽 (procollagen IN-terminal propeptide, PINP) 和胃泌素水平。

3.3 神经系统疾病

目前的文献证明芍药甘草汤对三叉神经痛、糖尿病下肢周围神经病变和脑瘫这 3 类神经系统疾病均可起到治疗作用^[44-46]。三叉神经痛是一类高发的神经系统疾病,属于中医“面痛”“头风”“偏头痛”“眉棱骨痛”等范畴,一般采用中药汤剂与针刺联合等中医方法治疗原发性三叉神经痛^[44]。李伯英^[45]以芍药甘草汤加减联合针刺疗法治疗原发性三叉神经痛的效果进行了观察,治疗组患者治疗总有效率为 97.1% (34/35),显著高于对照组的 82.9% (29/35) ($P<0.05$);治疗后,对照组的视觉模拟评分、复发率和不良反应发生率均明显高于治疗组患者 ($P<0.05$)。通过临床研究证实,芍药甘草汤具有祛风化痰、活血通络之功效^[46]。陈萃^[47]和刘星等^[48]研究了芍药甘草汤联合其他药物治疗糖尿病下肢周围神经病变的临床疗效,结果发现芍药甘草汤联合其他药物治疗能够有效改善患者的血糖和血脂的水平并提高神经传导速度,治疗效果明显优于普通西医疗法,实现了标本兼顾。脑瘫是引起小儿机体运动残疾的主要疾病之一。如果脑部在发育过程中受到非进行性损伤,则会导致脑瘫,对小儿的健康成长造成了一定的隐患^[49]。林碧玉^[50]以小儿痉挛型脑瘫脑流量及运动能力经脑通络法针刺联合芍药甘草汤熏洗的治疗方案治疗小儿脑瘫,对照组(单纯针刺)总有效率 72.22%,低于观察组(针刺联合芍药甘草汤)的总有效率 91.67% ($P<0.05$);与治疗前比较,两组患儿治疗 2 个月后粗大运动功能测量评分升高,痉挛指数、痉挛评定评分降低,试验证实芍药甘草汤可通过熏洗起到一定的治疗效果,中药熏洗可产生热温效应,进而运行气血,调理阴阳,改善肝主筋、脾主肌肉四肢的功能。

3.4 皮肤病

在“痒为痛之渐”的中医理论的指导下,芍药甘草汤不仅可治疗皮肤瘙痒症,而且能增强患者自身的免疫能力,在配伍方面还能刚柔并济,养血柔阴,在皮肤瘙痒的临床运用中范围广泛^[4]。有“皮肤圣手”之称的禩国维教授极为推崇芍药甘草汤,在自身丰富的临床应用的经验基础上,提出“有诸内必形于外”,皮肤病与脏腑内在的阴阳失衡有密切联系的观点^[51]。赵瑞霞等^[52]选取 60 例带状疱疹患者为试验对象,治疗组采用芍药甘草汤联合真武汤、四妙勇安汤治疗,相比于给予更昔洛韦注射液、维生素 B1 片、甲钴胺胶囊治疗的对照组,缓解疼痛

的时间短 ($P < 0.01$), 治疗组总有效率为 96.7%, 明显高于对照组 (76.7%)。刘一超^[53]临床研究证实, 疮疡外洗方联合芍药甘草汤加减治疗疔疮疗效显著, 优于单独疮疡外洗方。

4 芍药甘草汤 Q-Marker 预测分析

刘昌孝院士^[5]从中药生物属性、制作过程及配

伍理论等中医药体系的特点出发, 为进一步提高我国中药产品品质及质量控制水平, 提出了 Q-Marker 概念。本研究从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性 5 个方面对芍药甘草汤 Q-Marker 进行预测, 总体研究路径如图 1 所示^[54-55]。

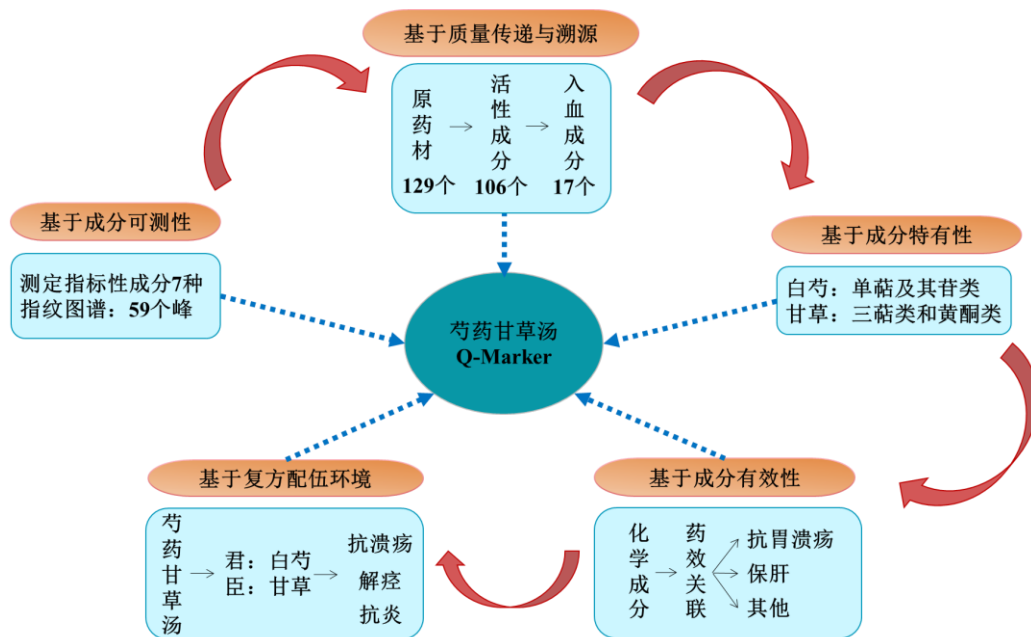


图 1 基于“五原则”预测芍药甘草汤 Q-Markers 的研究路径

Fig. 1 Prediction path of Q-marker in Shaoyao Gancao Decoction based on “five principles”

4.1 基于质量传递与溯源

以芍药甘草汤中的组成药物白芍、甘草为关键词在中药系统药理学分析平台数据库查询芍药甘草汤中的成分, 根据口服利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 共筛选出 106 个活性成分, 其中 13 个来自白芍, 93 个成分来自甘草^[56]。

唐晓章等^[57]运用 HPLC 确定了 16 个共有峰, 其中 6 个特征峰来自白芍, 11 个特征峰来自甘草, 7 个主要色谱峰被指认。对芍药甘草汤的药材、饮片出膏率和有效成分转移率研究物质基准制备过程中, 分析物质群的量值传递相关性, 结果显示 15 批物质基准的平均出膏率为 24.81%, 芍药苷、甘草苷、甘草酸从饮片到物质基准的平均转移率没有出现离散数据。续艳丽等^[58]利用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用技术在芍药甘草汤中共检测出 82 个黄酮类, 20 个萜类, 10 个酚类, 7 个香豆素类和 10 个其他类化学成分, 共 129 种化合物。

中药成分复杂, 药物进入体内后需要经过吸收、

代谢等过程, 其主要药效物质基础是最终入血的成分^[59]。陈梅^[60]对芍药甘草汤给药后血清样品的 32 个血中移行组分进行 UPLC 分析, 其中原方直接入血成分有 17 个, 代谢产物有 15 个, 白芍水煎液给药后血清样品有 8 个入血成分, 炙甘草水煎液给药后血清样品有 22 个血中移行成分。李友宾等^[61]利用大孔吸附树脂、硅胶、凝胶柱色谱和 HPLC 分离鉴定芍药甘草汤入血成分, 鉴定出的芍药甘草汤的入血成分包括没食子酸、异芍药苷、白芍苷、芍药苷、异苯甲酰芍药苷、异佛来心苷、甘草素-4'-芹糖苷、甘草苷、异甘草素-葡萄糖芹糖苷、异芒柄花苷、异甘草苷、甘草素和甘草酸。郭一婷等^[62]研究芍药甘草汤对多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 代谢的影响, 分析并鉴定了正常及大鼠尿液和粪便代谢产物中芍药甘草汤主要成分, 药物主要发生 I 相及 II 相代谢反应, 27 个代谢物在正常组大鼠尿液中被检测到, 34 个代谢物在 PCOS 组大鼠尿液中被检测出; 正常组大鼠粪便样品中共检测到代谢

物 29 个, PCOS 组大鼠粪便样品中共检测到代谢物 27 个。

4.2 基于成分特异性

4.2.1 白芍 白芍来源于毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 化学成分主要有单萜及其糖苷类、三萜类、黄酮类、鞣质类等, 其药理作用为抗炎、保肝、镇痛、养血等^[63-64]。其中白芍的特征性成分为芍药内酯苷、芍药苷、苯甲酰芍药苷等单萜苷类成分^[65]。

4.2.2 甘草 甘草来源于豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎, 有效成分主要有三萜类、香豆素类、多糖类、黄酮类、挥发油类以及氨基酸等^[63,66]。其中, 甘草的主要有效成分三萜类和黄酮类具有多种药理作用, 含量比较高的甘草酸和甘草次酸生理活性较强, 较具特征性^[67]。

4.3 基于成分有效性

中药对疾病的治疗作用是中药有效性的核心内容, 所以成分关联药效(有效性)是 Q-Marker 预测分析的核心内容。

4.3.1 抗胃溃疡作用 何利等^[68]研究芍药甘草汤抗胃溃疡作用的谱效关系, 对 11 批次的芍药甘草汤指纹图谱与用无水乙醇建立的胃溃疡大鼠模型胃组织中防御因子一氧化氮、表皮生长因子、超氧化物歧化酶和攻击因子丙二醛含量进行关联度分析, 结果表明发挥治疗胃溃疡的主要药效的成分为甘草酸、芍药苷和甘草苷。

4.3.2 保肝及治疗肝癌癌痛作用 李雪梅等^[69]基于网络药理学探究了芍药甘草汤的保肝作用, 研究发现其保肝作用的发挥可能有赖于甘草黄酮类化合物如甘草查耳酮 A、毛异黄酮, 以及山柰酚、槲皮素、异鼠李素、芍药苷、 β -谷甾醇、刺芒柄花素和甘草酸及其衍生物等, 可能作用于细胞色素 P450 酶 1A2 (cytochrome P450 enzyme 1A2, CYP1A2)、环加氧酶 2 (cyclooxygenase 2, PTGS2)、脾酪氨酸激酶 (tyrosine-protein kinase, SYK) 和基质金属蛋白酶家族 MMP9、MMP1、MMP2 等靶蛋白, 单独、相互或共同干预了肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、TNF、VEGF、RAS 相关蛋白 1 (RAS-related protein 1, RAP1)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B,

Akt) 信号通路、胰岛素抵抗、细胞凋亡来实现治疗非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。梁媛等^[70]基于网络药理学探讨了芍药甘草汤治疗肝癌癌痛的作用机制, 发现槲皮素、山柰酚和柚皮素为芍药甘草汤治疗肝癌癌痛的主要物质基础, 通过作用于原癌基因 JUN、TNF、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等相关靶点影响晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor advanced glycation end products, AGE-RAGE)、IL-17、HIF-1 等通路来发挥药理作用。

4.3.3 治疗脑梗死后痉挛性偏瘫 李宇霄等^[71]在网络药理学和分子对接的基础上, 探究了芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性偏瘫的作用机制。结果表明芍药甘草汤中的山柰酚、 β -谷甾醇、刺芒柄花素、刺果甘草查耳酮、shinpterocarpin 等成分通过抗氧化应激、清除自由基、减少炎症反应达到治疗脑梗死后痉挛性偏瘫的作用, 可能是通过调控 PTGS2、AKT1、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD 1) 等核心蛋白来实现。刘涛^[72]应用网络药理学方法对芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性瘫痪的作用机制进行研究, 起效的主要活性成分有甘草中的槲皮素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、异鼠李素以及白芍和甘草共有的山柰酚。从蛋白互作网络的研究结果分析, 芍药甘草汤抗痉挛的重要靶点是 IL-6、VEGFA、CASP3、MAPK8。

4.3.4 治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症 根据文献研究^[72-73], 芍药甘草汤中的芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷、甘草苷、甘草酸、甘草次酸及甘草素对多囊卵巢综合征有良好的抗炎作用, 并且可以有效改善高雄激素血症。楚丽杰等^[74]采用网络药理学方法研究了芍药甘草汤治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的作用, 发现芍药甘草汤中的槲皮素、山柰酚、刺芒柄花素等成分可与 MAPK3、TNF、MMP9、IL-6、STAT3、VEGFA 等靶点作用于 TNF、HIF-1、叉头框蛋白 O (forkhead box O, FOXO)、Toll 样受体等信号通路, 调节糖脂代谢、保护血管内皮、参与炎症反应、减少雄激素的合成。此外, 7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇等也可能作用于原癌基因 (c-myc, MYC)、PTGS2、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、MAPK1、AKT1、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53)

靶点发挥药理作用。

4.4 基于复方配伍环境

中药 Q-Marker 的确定还要从复方配伍角度出发,不同的药物配伍关系会产生不同的治疗效果,所以 Q-Marker 要根据中药临床功效及临床表达形式来确定^[75]。

李军等^[76]通过 UPLC 法对白芍单煎液及白芍与甘草配伍后的没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷及苯甲酸的含量进行测定,白芍与甘草的合煎液中没食子酸含量高于单煎液,芍药内酯苷、芍药苷和苯甲酸的含量低于白芍单煎液,结果呈显著性差异。陈剑等^[77]研究了 3 种不同配伍比例的芍药甘草汤对脑卒中下肢运动功能的影响,结果表明在的常规康复治疗相同的基础上,当芍药甘草汤芍药倍于甘草时(白芍 20 g、甘草 10 g),提高下肢神经肌肉协调性以及改善患者侧膝关节控制能力疗效最好;当芍药为甘草 4 倍时(白芍 40 g、甘草 10 g),下肢的痉挛程度下降最多。信金党等^[78]研究发现当芍药甘草汤的白芍与甘草配比为 3:1 时较 1:1 的比例治疗踝关节慢性损伤效果较好,可以有效恢复踝关节的功能,减轻踝关节的疼痛感。蔡悦萍等^[79]研究发现芍药甘草汤配伍比例相同时,不同白芍和甘草的炮制品在发挥药效方面的排序是醋白芍>酒白芍>炒白芍>焦白芍,炙甘草>生甘草;当配伍组分相同时,在发挥药效方面,炙甘草作用大于醋白芍。王文萍等^[80]芍药甘草汤的药动学行为对配伍意义进行探究,发现甘草作为臣药不仅可以有效促进君药白芍中芍药苷的吸收,而且使其在体内的浓度得到提高,以此作为有力的体内药动学依据证实芍药甘草汤解痉、镇痛、镇静等功效,此外芍药甘草汤中君药白芍和使臣药甘草中的甘草次酸在血浆中的达峰时间提前,可能与其抗溃疡、解痉、抗炎等药效有关。

4.5 基于成分可测性

确定 Q-Marker 必不可少的条件是成分可测性,《中国药典》2020 年版规定白芍、炙甘草的指标成分为芍药苷、甘草苷和甘草酸^[63]。杨蓉等^[81]借助超高效液相色谱-串联质谱法测定了芍药甘草汤(白芍、炙甘草)中芍药苷、芒柄花黄素、甘草查耳酮 A、甘草苷、槲皮素、异鼠李素、柚皮素、山柰酚等有效成分的含量。刘紫旋等^[82]采用指纹图谱结合一测多评法,同时测定了芍药甘草汤中芍药内酯苷、芍药苷、芹糖甘草苷、甘草苷、异甘草苷、甘草素、苯甲酰芍药苷、甘草酸 8 个基准物质成分。赵晨曦等^[83]以芍药甘草汤 HPLC 指纹图谱为基础,测定了芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷和甘草酸铵的含量,结果证实此方法不仅数据准确、灵敏度高、稳定可靠,而且可以反映出制剂的整体化学物质特征,因此经典名方芍药甘草汤质量的控制可采用此方法。

4.6 芍药甘草汤 Q-Marker

综合以上分析,芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、槲皮素、山柰酚和没食子酸是芍药甘草汤主要的药效物质基础,可选择为 Q-Marker,具体信息见表 1 及图 2。

5 结语

芍药甘草汤是广泛应用至今、疗效确切的经典名方,享有“解痉止痛第一方”的美誉。芍药甘草汤具有解痉、止痛、抗炎等药理作用,现代临床已证明其对颈间腰腿痛证、胃肠道疾病、神经系统疾病、皮肤病等疾病具有显著治疗作用。随着现代分析技术手段的快速发展,芍药甘草汤组方药材和全方化学成分已进行了比较全面且深入的研究。本文在综述其化学成分、药理作用和临床应用研究进展的基础上,从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍和成分可测性 5 个方面预测分析

表 1 芍药甘草汤的 Q-Marker 信息

Table 1 Information of Q-Marker in Shaoyao Gancao Decoction

化合物名称	分子式	CAS	相对分子质量	来源
芍药内酯苷(albiflorin)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	39011-90-0	480.46	白芍
芍药苷(paeoniflorin)	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	23180-57-6	480.45	白芍
甘草苷(liquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5	418.40	甘草
甘草酸(glycyrrhizic acid)	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	1405-86-3	822.93	甘草
槲皮素(quercetin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	117-39-5	302.24	甘草
山柰酚(kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	520-18-3	286.23	白芍/甘草
没食子酸(gallic acid)	C ₇ H ₆ O ₅	149-91-7	170.12	白芍/甘草

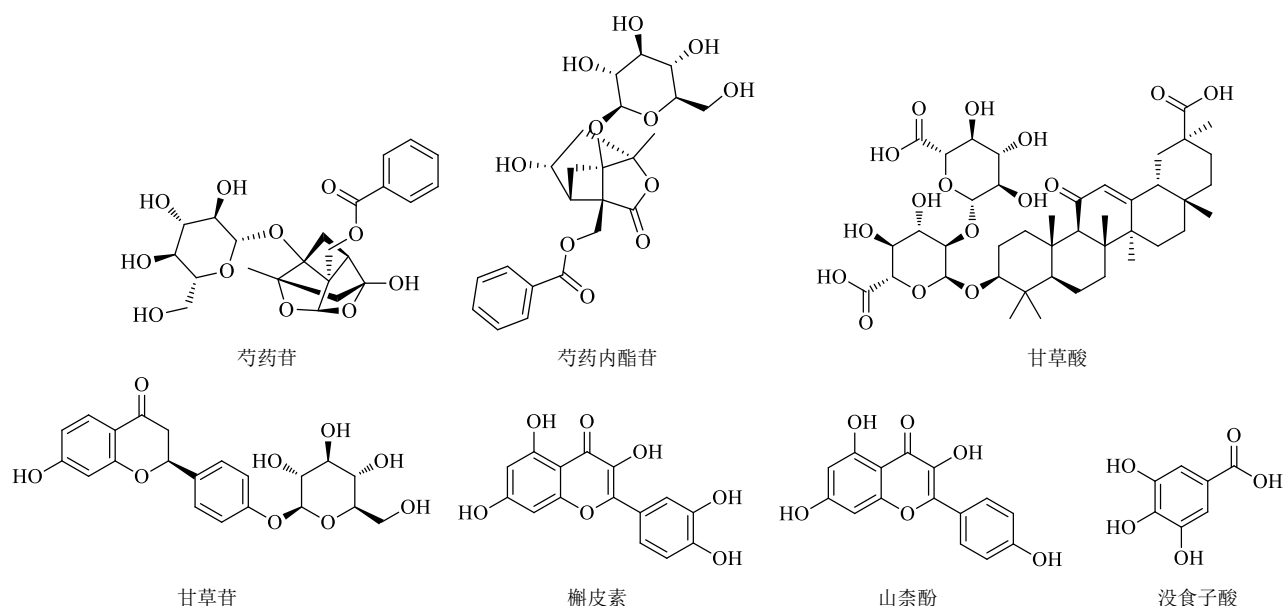


图 2 芍药甘草汤 Q-Marker 的分子结构

Fig. 2 Molecular structures of Q-Marker in Shaoyao Gancao Decoction

了芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、槲皮素、山柰酚和没食子酸可作为芍药甘草汤的 Q-Marker, 为建立其经典名方开发的质量控制体系、全过程质量溯源体系和作用机制解析提供了科学参考依据。目前, 对于芍药甘草汤的量效关系研究较少, 在今后的研究中可以将该方面工作作为重点研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告 [EB/OL]. (2018-04-16) [2020-12-01]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [2] 朱广伟, 张贵君, 汪萌, 等. 中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2865-2869.
- [3] 张锦, 李轶, 李明哲, 等. 芍药甘草汤联合选择性痔上黏膜吻合术对混合痔患者肛肠动力及治疗效果影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 161-164.
- [4] 钱浩良, 凌哲宇, 顾亚萍. 分析芍药甘草汤的临床应用及方剂研究进展 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(21): 131-132.
- [5] 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.
- [6] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [7] 周海玲, 许舜军, 周若龙, 等. 白芍、赤芍化学成分

高效液相色谱-飞行时间串联质谱分析 [J]. 中药材, 2018, 41(07): 1637-1640.

- [8] 崔园园, 周永峰, 马艳芹, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法分析生、炙甘草中化学成分的差异性 [J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1049-1053.
- [9] 何利, 姚晓艳, 金阳, 等. 芍药甘草汤 HPLC 指纹图谱的建立和 7 种成分含量测定 [J]. 中药材, 2019, 42(8): 1837-1841.
- [10] 吕欣锴, 路娟, 郑巧, 等. UPLC 建立芍药甘草汤指纹图谱及测定多种水溶性活性成分的含量 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 780-785.
- [11] 陈彭月, 刘艳, 陈莎, 等. 芍药甘草汤药渣中资源性成分的再利用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 171-177.
- [12] 李德志. 解痉止痛第一方: 芍药甘草汤 [J]. 江苏卫生保健, 2020, 22(8): 33.
- [13] 朱兴国, 王红星. 痉挛的产生及物理因子治疗机制的研究进展 [J]. 中国康复, 2022, 37(1): 57-60.
- [14] 赵国瑞. 芍药甘草汤的适应证和功效探索 [J]. 辽宁中医杂志, 1980(10): 20-22.
- [15] 李甫, 陈萌, 吉建梅, 等. 从调节 Cajal 细胞自噬探讨芍药甘草汤改善 Oddi 括约肌功能障碍的机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 320-324.
- [16] 李菲菲, 缪晚虹, 陶津华. 基于平滑肌收缩机制探索芍药甘草汤治疗眼调节痉挛的可行性综述 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(12): 1198-1202.
- [17] 刘涛. 芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性瘫痪机制的网络药理学研究 [J]. 中国处方药, 2021, 19(12): 5-8.
- [18] 黄勇, 杨晓姣, 申震, 等. 芍药甘草汤对脊髓抑制性神

- 经递质及大鼠脊髓损伤后肌痉挛的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4200-4203.
- [19] 黄汝成, 赵贝贝, 孔杰, 等. 芍药甘草汤对帕金森病大鼠脑内神经递质及肌强直的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(4): 760-765.
- [20] 吕璐, 宁云红, 郭承伟. 转化医学理念指导下的芍药甘草汤对实验性免疫性葡萄膜炎模型大鼠作用机制研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(3): 255-258.
- [21] 郑东翔, 钟晓, 黄智峰, 等. 芍药甘草汤灌肠治疗大鼠氯胺酮相关性膀胱炎的实验研究 [J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1443-1448.
- [22] 武蓓, 常壮鹏, 邓贵凤, 等. 芍药甘草汤对炎症后肠易激综合征大鼠的干预作用和机制研究 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(5): 605-611.
- [23] 程海波, 吴勉华. 癌性疼痛的中医理论探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(1): 50-52.
- [24] 刘丹, 李忠. 癌性疼痛的中医综合治疗临床思路 [J]. 中医学报, 2013, 28(5): 635-637.
- [25] 车勇, 张琦君, 卢生芳, 等. 恶性肿瘤癌性疼痛患者中医辨证分型初探 [J]. 中医学报, 2017, 32(5): 724-726.
- [26] 高志刚, 戴卫红. 芍药甘草汤的临床应用及方剂研究进展 [J]. 河北中医, 2019, 41(5): 792-796.
- [27] 孙婷, 姜建国, 张广钦. 芍药甘草汤的镇痛抗炎作用研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(3): 18-20.
- [28] 钟远鸣, 何炳坤, 吴卓檀, 等. 芍药甘草汤治疗腰椎间盘突出症早期疼痛作用机制的网络药理学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(20): 3194-3201.
- [29] 褚雪镭, 侯成志, 毛昀, 等. 芍药甘草汤治疗癌性疼痛作用机制的网络药理学研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(22): 1686-1692.
- [30] 杨芳洁, 吴大伟, 何坚. 基于 NLRP3 炎性小体探讨芍药甘草汤对神经根型颈椎病大鼠的抗炎镇痛机制 [J]. 福建中医药, 2021, 52(5): 53-54.
- [31] 吴大伟, 何坚. 芍药甘草汤对急性期神经根型颈椎病大鼠炎症因子水平的影响 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(12): 9-13.
- [32] 王志元. 芍药甘草汤及制剂的止痛作用在骨性关节炎治疗中的效果评价 [J]. 系统医学, 2018, 3(14): 146-148.
- [33] 赵新友, 陆士成. 芍药甘草汤治疗踝关节骨髓水肿综合征的效果 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(36): 142-144.
- [34] 魏小玲. 芍药甘草汤治疗颈肩腰腿痛的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(30): 142.
- [35] 宋明, 朱旭, 张锴. 芍药甘草汤加减治疗颈肩腰腿痛的疗效及患者满意度分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(12): 159.
- [36] 黄世伟. 芍药甘草汤联合双氯芬酸钠缓释片治疗腰腿痛的疗效分析 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(3): 50-51.
- [37] 雷涛, 孙银娣, 曹毅, 等. 芍药甘草汤联合针刺治疗急性踝关节扭伤的效果及对踝关节功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(33): 141-143.
- [38] 闫晓光. 芍药甘草汤治疗踝关节骨髓水肿综合征的疗效分析 [J]. 临床医学工程, 2019, 26(1): 75-76.
- [39] 王和强, 洪江, 赖新波, 等. 芍药甘草汤治疗椎间盘源性腰痛的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(2): 143-144.
- [40] 曾纪权, 郑智, 朱伟, 等. 芍药甘草汤保留灌肠预防放射性直肠炎临床观察 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(1): 52-53.
- [41] 刘世儒, 魏淑玲, 刘红燕, 等. 益胃汤加芍药甘草汤合裴氏胃安康冲剂治疗胃阴亏虚型慢性胃炎患者效果及生活质量的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(20): 152-153.
- [42] 张哲. 芍药甘草汤治疗儿童功能性腹痛 75 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(10): 69-70.
- [43] 钟琴娟, 沈煜颖, 徐毅. 四联疗法联合益胃汤合芍药甘草汤加减治疗胃阴不足证 Hp 感染消化性溃疡临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(5): 164-166.
- [44] 黄瑛, 马万里, 伍艺仪, 等. 中药冷敷护理对火针结合中药内服治疗带状疱疹的疗效影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(14): 2407-2409.
- [45] 李伯英. 芍药甘草汤加减联合针刺疗法治疗原发性三叉神经痛的效果观察 [J]. 承德医学院学报, 2018, 35(2): 129-131.
- [46] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第 2 辑) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 100.
- [47] 陈苹. 芍药甘草汤联合尼莫地平治疗糖尿病下肢周围神经病变的临床疗效研究 [J]. 心血管外科杂志: 电子版, 2018, 7(3): 514-515.
- [48] 刘星, 赵荣, 张虹, 等. 芍药甘草汤合四物汤加减结合西医常规疗法治疗糖尿病周围神经病变临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(1): 17-21.
- [49] Krasnoshchekova E I, Zykin P A, Tkachenko L A, et al. Age-specific dynamics of corpus callosum development in children and its peculiarities in infantile cerebral palsy [J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 161(6): 853-857.
- [50] 林碧玉. 聪脑通络法针刺联合芍药甘草汤熏洗对小儿痉挛型脑瘫脑流量及运动能力的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(7): 16-20.
- [51] 熊述清, 梁家芬, 杨琳琳, 等. 裯国维运用芍药甘草汤治疗皮肤病经验介绍 [J]. 新中医, 2018, 50(11): 257-259.
- [52] 赵瑞霞, 杜延军. 中西医结合治疗带状疱疹 30 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(1): 101-103.
- [53] 刘一超. 芍药甘草汤加减联合疮疡外洗方治疗臁疮疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(1): 32-33.

- [54] 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]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [55] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [56] 刘嫣然, 施春英, 李玲. 基于生物信息学探讨芍药甘草汤作用机制 [J]. 青岛大学学报: 自然科学版, 2021, 34(3): 63-70.
- [57] 唐晓章, 林美斯, 周菲, 等. 经典名方芍药甘草汤的物质基准量值传递分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 62-69.
- [58] 续艳丽, 李晨曦, 杨飞霞, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术分析经典名方芍药甘草汤的化学成分 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 938-948.
- [59] 国锦, 高燕, 赵渤年. 中药复方血清药理学研究方法进展 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1656-1658.
- [60] 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.
- [61] 李友宾, 陈梅. 芍药甘草汤入血成分的分离鉴定 [A] // 第十届全国药用植物及植物药学术研讨会论文摘要集 [C]. 昆明: 中国植物学会药用植物及植物药专业委员会, 2011: 167.
- [62] 郭一婷, 程瑶, 邵云云, 等. 芍药甘草汤主要成分在正常及多囊卵巢综合征大鼠尿液和粪便中的代谢产物分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 103-112.
- [63] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 108-109.
- [64] 吴玲芳, 王晓晴, 陈香茗, 等. 白芍化学成分及药理作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(3): 175-187.
- [65] 贺梦媛, 丛竹凤, 王升光, 等. 真武汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 56-62.
- [66] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [67] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [68] 何利, 付志丽, 熊燕, 等. 芍药甘草汤抗胃溃疡作用的谱效关系 [J]. 中国药房, 2022, 33(6): 693-698.
- [69] 李雪梅, 白颖锋, 杭爱武, 等. 基于网络药理学探究芍药甘草汤保肝作用 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1924-1932.
- [70] 梁媛, 吴浩源, 张馨月, 等. 基于网络药理学探讨芍药甘草汤治疗肝癌癌痛的作用机制 [J]. 广西医学, 2022, 44(2): 184-190.
- [71] 李宇霄, 李润桥, 付思慧, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性偏瘫的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4027-4035.
- [72] Shao Y Y, Chang Z P, Cheng Y, *et al.* Shaoyao-Gancao Decoction alleviated hyperandrogenism in a letrozole-induced rat model of polycystic ovary syndrome by inhibition of NF- κ B activation [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181877.
- [73] Yamahara J, Yamada T, Kimura H, *et al.* Biologically active principles of crude drugs. Anti-allergic principles of "Shoseiryu-to." I. Effect on delayed-type allergy reaction [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102(9): 881-886.
- [74] 楚丽杰, 刘卉, 罗文连, 等. 芍药甘草汤治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的网络药理学研究 [J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(2): 84-90.
- [75] 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.
- [76] 李军, 钟美佐, 王杨, 等. UPLC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 [A] // 第十二次全国中西医结合实验医学专业委员会暨第七次湖南省中西医结合神经科专业委员会学术年会论文集[C]. 长沙: 湖南省中西医结合神经科专业委员会, 2015: 64-65.
- [77] 陈剑, 刘梦兰, 李雁婷, 等. 3 种不同配伍比例芍药甘草汤对脑卒中下肢运动功能的影响 [J]. 福建医药杂志, 2021, 43(1): 31-33.
- [78] 信金党, 郑昆仑. 不同比例配伍的芍药甘草汤治疗慢性踝关节损伤的效果 [J]. 继续医学教育, 2021, 35(6): 162-164.
- [79] 蔡悦萍, 张贵君, 朱广伟, 等. 配伍比例及配伍组分对芍药甘草汤中 9 种药效组分的影响 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(10): 1770-1776.
- [80] 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.
- [81] 杨蓉, 庄小禹, 李修龙, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定芍药甘草汤中 8 种成分 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 2965-2969.
- [82] 刘紫璇, 吴样明, 蒋鑫铖, 等. 基于指纹图谱及一测多评法的芍药甘草汤物质基准质量评价研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(11): 2384-2389.
- [83] 赵晨曦, 吴红杰, 王莹, 等. 基于 HPLC 指纹图谱同时测定经典名方芍药甘草汤中多组分的含量 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(2): 39-40.

[责任编辑 潘明佳]