

## 小柴胡汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测

劳梓滢<sup>1,2</sup>, 蒋智锐<sup>1,2</sup>, 张靖怡<sup>1,2</sup>, 李彪平<sup>1,2</sup>, 杨加顺<sup>3</sup>, 唐玲<sup>1,2\*</sup>

1. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515

2. 广东省中药制剂重点实验室/广东省中药制剂技术工程实验室, 广东 广州 510515

3. 南方医科大学第七附属医院, 广东 佛山 528244

**摘要:** 经典名方小柴胡汤具有和解少阳、扶正祛邪之效, 具有解热、抗炎、保肝、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等药理作用, 目前临床多用于治疗感冒发热、抗菌消炎、保护肝脏等。通过对小柴胡汤的化学成分、药理作用及临床应用进行综述, 参照中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的“五原则”对小柴胡汤进行预测分析, 结果显示柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 D、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、黄芩苷、黄芩素、精氨酸、鸟苷、6-姜烯酚、6-姜酚、甘草苷、甘草酸、甘草次酸、白桦脂酸可作为小柴胡汤的 Q-Markers, 为补充小柴胡汤质量评价及控制体系、完善制剂全过程质量溯源体系提供科学的参考依据。

**关键词:** 小柴胡汤; 质量标志物; 药理作用; 临床应用; 柴胡皂苷 A; 柴胡皂苷 D; 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>; 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>; 黄芩苷; 黄芩素; 6-姜烯酚; 6-姜酚

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6520-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.032

## Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Xiaochaihu Decoction and predictive of its quality marker (Q-Marker)

LAO Zi-ying<sup>1,2</sup>, JIANG Zhi-rui<sup>1,2</sup>, ZHANG Jing-yi<sup>1,2</sup>, LI Biao-ping<sup>1,2</sup>, YANG Jia-shun<sup>3</sup>, TANG Ling<sup>1,2</sup>

1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmaceutics/Guangdong Provincial Engineering Laboratory of Chinese Medicine Preparation Technology, Guangzhou 510515, China

3. The Seventh Affiliated Hospital of Southern Medical University, Foshan 528244, China

**Abstract:** The classic famous formula Xiaochaihu Decoction has the effects of harmonizing lesser yang, and reinforcing healthy qi and eliminating pathogen. It also has pharmacological effects like antipyretic, anti-inflammatory, hepatoprotective, anti-tumor, antiviral, and immunomodulatory, etc. At present, it is mostly used in clinical treatment of cold and fever, antibacterial and anti-inflammatory, and liver protection. The chemical composition, pharmacological effects and clinical applications of Xiaochaihu Decoction were reviewed, and the predictive analysis of Xiaochaihu Decoction was carried out with reference to the “five principles” of quality marker (Q-marker) of traditional Chinese medicine. The results indicated that baicalin, arginine, guanosine, 6-shogaol, 6-gingerol, glycyrrhizin, glycyrrhizic acid, glycyrrhizinic acid, and betulinic acid could be used as quality markers of Xiaochaihu Decoction, providing a scientific reference basis for supplementing the quality evaluation and control system of Xiaochaihu Decoction and improving the whole process quality traceability system of the preparation.

**Key words:** Xiaochaihu Decoction; quality markers; pharmacological effects; clinical application; saikosaponin A; saikosaponin D; ginsenoside Rb<sub>1</sub>; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; baicalin; baicalein; 6-shogaol; 6-gingerol

小柴胡汤是流传至今的经典古方, 始载于医圣张仲景所著《伤寒杂病论》, 经后人整理收于《伤寒论》《金匱要略》, 籍中记载第 96 条: “伤寒五六日, 往来寒热、胸胁苦满、默默不欲饮食、心烦

收稿日期: 2023-04-20

作者简介: 劳梓滢 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方抗炎和抗肿瘤药效物质基础和作用机制。E-mail: zzinglo@163.com

\*通信作者: 唐玲 (1977—), 教授, 硕士生导师, 从事中药及复方药效物质基础及作用机制研究。E-mail: tangyuling6688@163.com

喜呕，或胸中烦而不呕，或渴，或腹中痛，或胁下痞鞭，或心下悸、小便不利，或不渴、身有微热，或咳者，小柴胡汤主之。”阐明了小柴胡汤主治症和适应证。小柴胡汤由柴胡、半夏、人参、甘草、黄芩、生姜、大枣 7 味药组成，其配比与用法用量为柴胡 0.25 kg、黄芩 3 两、人参 3 两、半夏 0.5 升、炙甘草 3 两、生姜 3 两、大枣 12 枚”“上 7 味，以水 1 斗 2 升，煮取 6 升，去滓，再煎，取 3 升，温服 1 升，日 3 服。小柴胡汤的现代药理作用丰富，应用广泛，常用于解热、抗炎、保肝、抗肿瘤、免疫调节、代谢调控等。其现代研究价值较高，吸引了广泛的研究者对其进行深入挖掘，不同企业和机构已开发出如小柴胡颗粒、小柴胡汤丸等中成药制剂。但《中国药典》2020 年版所记载的质量考察仅针对黄芩苷，不利于小柴胡汤相关制剂的进一步开发。

中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker)，是刘昌孝院士<sup>[1]</sup>于 2016 年提出的概念，相关理论是使用中药固有或后形成的并与其功能密切相关的化学成分反映中药的安全性和有效性。本文通过对小柴胡汤各味药材的化学成分、现代药理作用等进行综述，结合 Q-Marker 的五原则对小柴胡汤的 Q-Marker 进行预测分析及整理，为小柴胡汤及相关现代制剂提供更完整的开发、生产、质控内容。

## 1 化学成分

### 1.1 单味药材化学成分分析

柴胡的主要成分有皂苷类、木脂素类、挥发油类、黄酮类、多糖类、炔类及萜类化合物等<sup>[2]</sup>。刘月程等<sup>[3]</sup>用超高效液相色谱-四级杆静电场轨道阱质谱法从柴胡中鉴定出 65 种成分，包括柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 G、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 D 等 32 种皂苷类成分，芦丁、槲皮苷、槲皮素、芹菜素等 11 种黄酮类成分，酪氨酸、原儿茶酸等 18 种酸类成分，东莨菪内酯等 4 种其他成分。其中壬二酸、3,5,6-三羟基-4,7-二甲氧基黄酮、13-羟基-9,11-十八二烯酸、甲氧基-十五烷酸为首次从柴胡中发现的化学成分。陈晶等<sup>[4]</sup>用超高效液相色谱串联质谱负离子模式分析得到柴胡中有三萜类皂苷化合物如柴胡皂苷 V、柴胡皂苷 D，非三萜皂苷类如异绿原酸等。

半夏的主要成分有氨基酸类、生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类等。翟兴英等<sup>[5]</sup>使用液质技术定性了 80 个半夏的化学成分，生物碱类为 7 个、聚醇类为 8 个、脂肪酸甘油酯类为 12 个、黄酮类为 5 个、溶血磷脂酰胆碱类为 12 个、醇氨类为 10 个、

氨基酸类为 11 个、酰胺类为 11 个、其他类型为 4 个化合物，其中溶血磷脂酰胆碱类成分为首次发现。薛凡<sup>[6]</sup>采用高效液相色谱飞行时间质谱联用分析方法鉴定出 46 种成分，主要包括 28 种多肽类成分、没食子酸等 7 种有机酸类成分，还有 neochinin A、次黄嘌呤等生物碱类成分，非生物碱部分则用纳米液相色谱-串联质谱分析法分析鉴定得到 144 种多肽。

人参的主要成分包括皂苷类、氨基酸类、多糖类、挥发油类、蛋白质类等。日前有研究鉴定得到人参中的 57 个化合物<sup>[7]</sup>，分别为人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>3</sub>、人参皂苷 Rg<sub>5</sub> 等皂苷类成分，精氨酸、色氨酸等氨基酸类成分，腺苷、蔗糖等其他成分。刘小妹等<sup>[8]</sup>使用高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 建立可用于人参中人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rb<sub>2</sub>、人参皂苷 6 个成分的一测多评法。黄冬婷等<sup>[9]</sup>使用超声辅助离子液体萃取法得到人参单糖组成为甘露糖、核糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、岩藻糖。

甘草含有三萜皂苷类、黄酮类、多糖类、香豆素类、氨基酸类、挥发油类等化学成分。有研究从甘草中分离出 77 种三萜皂苷<sup>[10]</sup>，包括甘草酸、甘草皂苷 Q<sub>2</sub>、甘草皂苷 G<sub>2</sub>、阿拉伯甘草甜素、乌拉尔皂苷 B 等；现代研究已在甘草中分离出 300 多种黄酮化合物，可分为黄酮类、黄烷类、异黄酮类、黄酮醇类、查耳酮类及二氢黄酮等<sup>[11]</sup>，如芹糖甘草苷、甘草苷、芹糖异甘草苷、异甘草苷；隋利强等<sup>[12]</sup>使用气相质谱法从炙甘草饮片中的挥发油成分中分析鉴定出 2-乙酰基呋喃、4-甲基十四烷、香芹酚、 $\alpha$ -蒎烯等化合物。

黄芩的主要成分是黄酮及其苷类、萜类、挥发油类、微量元素类等<sup>[13]</sup>。高文雅等<sup>[14]</sup>使用超高效液相色谱串联静电场轨道阱质谱研究黄芩水煎液成分，分离鉴定出 86 种化合物，含 65 个黄酮、11 个有机酸、7 个氨基酸、2 个苯乙醇苷、1 个其他类化合物，包括黄芩苷、汉黄芩苷、千层纸素 A-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A。付萌等<sup>[15]</sup>应用超高效液相色谱质谱从黄芩药材中鉴定出到 21 个化合物，以黄酮类化合物居多，包括白杨素 6-C-葡萄糖-8-C-阿拉伯糖苷、黄芩苷、二氢黄芩苷、芹菜素-7-葡萄糖醛酸、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、白杨素、黄芩黄酮 I、千层纸素 A 等。

生姜主要含有黄酮类、姜酚类、嘌呤类、挥发油类、多糖类、氨基酸类成分。其主要成分为姜辣素、姜烯酚、6-姜酮酚、甲基-6-异姜酚、6-异姜酚等<sup>[16]</sup>。有研究用液相色谱/电喷雾串联质谱联合二极阵列检测生姜根茎提取物得 31 种姜辣素相关化合物,包括姜辣素、甲基姜辣素、醋酸姜辣素、姜酚等<sup>[17]</sup>。万长江等<sup>[18]</sup>使用 HPLC 分析与测定生姜酚类成分得 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚及 6-姜烯酚。研究表明<sup>[19-20]</sup>生姜挥发油成分为单萜及其衍生物如  $\alpha$ -姜烯、异龙脑、(+)- $\alpha$ -松油醇等,倍半萜及萜醇、萜醛等含氧衍生物如姜烯酸、香醇等;除挥发油外,还有姜辣素类成分,包括烷基酚类化合物 6-姜烯酚。

大枣具有生物碱类、核苷类、黄酮类、皂苷类、有机酸类、多糖类、香豆素类等成分。研究表明大枣中生物碱类成分主要为环肽类和异喹啉类,具体为 *N*-去甲基荷叶碱、巴婆碱、小檗碱、无刺枣碱 A 等成分<sup>[21]</sup>。皂苷类成分有枣树皂苷 I、枣树皂苷 II、枣树皂苷 III、大枣皂苷 I、大枣皂苷 II、酸枣仁皂苷 A 等。黄酮类化合物含量较少,主要为芦丁、槲皮素、棘苷,还有研究发现以 6,8-二-*C*-葡萄糖基-2(*S*)-柚皮素为代表的 5 种新黄酮化合物。有机酸如三萜酸,即美洲茶酸、白桦脂酸、齐墩果酸、熊果酮酸等<sup>[22]</sup>;可溶性糖类成分如蔗糖等<sup>[23]</sup>。

## 1.2 复方化学成分分析

Wu 等<sup>[24]</sup>使用电喷雾液质联用四级杆飞行时间质谱技术对小柴胡汤中的化学成分分析,共鉴定出 79 种化合物,其中初步鉴定出 69 种生物活性成分,有菊粉、姜辣素相关化合物,有汉黄芩苷、白杨素-7-*O*- $\beta$ -*D*-葡萄糖醛酸吡喃糖苷等 30 种黄酮,还有柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 等 26 种皂苷。Du 等<sup>[25]</sup>采用高压液相色谱-电喷雾电离四级杆飞行时间质谱联用从小柴胡汤中分离鉴定出 109 个化合物,其中 26 个化合物来自柴胡、36 个来自黄芩、22 个来自人参、1 个来自半夏、16 个来自甘草、5 个来自生姜、4 个来自大枣;分离鉴定出黄酮 *O*-葡萄糖醛酸、芹菜素-6,8-二葡萄糖苷、紫薇苷、白杨素-6-*C*- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷-8-*C*- $\alpha$ -*L*-阿拉伯吡喃糖、甘草素、甘草素 7-葡萄糖苷-4'-顶糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-葡糖苷等 44 种黄酮化合物,乙酰赛科西洋皮苷、2'-*O*-乙酰基-柴胡皂苷、3'-*O*-乙酰基-柴胡皂苷、三七皂苷 R<sub>2</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Rd、甘草皂苷 A<sub>3</sub>、甘草皂苷 G<sub>2</sub> 等 50 种皂苷化合物,3,4-二羟

基苯甲酸、咖啡酸、1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚酮等其他成分。

## 2 小柴胡汤药理作用

小柴胡汤首见于东汉张仲景所著《伤寒杂病论》,经后人整理收编于《伤寒论》中,有和解少阳、扶正祛邪之效。现代药理研究表明其有解热、抗炎、保肝、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等多方面的作用,临床多用于少阳证感冒、慢性肝炎、肺炎、肿瘤、抑郁症等。

### 2.1 保肝

小柴胡汤具有多层次综合调控肝脏疾病的药理作用,包括调控肝脏脂质水平、抗肝脏炎症、抗肝纤维化、抗肝脏损伤的发生和发展。刘静等<sup>[26]</sup>发现小柴胡汤可调控非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠的脂质水平,抑制脂肪合成基因的表达从而减轻脂质沉积、改善脂肪变性,抑制炎症因子的释放,综合发挥保肝作用。Chen 等<sup>[27]</sup>通过研究小柴胡汤与异甘草酸镁对甲氨喋呤诱导的大鼠肝损伤和炎症的影响,发现二者均能有效抑制黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体的活化,从而证明了小柴胡汤有一定的抗炎作用。Wang 等<sup>[28]</sup>通过构建实施胆管结扎术模型小鼠对肝纤维化进行研究,发现小柴胡汤可降低肝脏指数,改善肝功能,减缓肝纤维化的进程,显著降低肝纤维化水平。针对化学物质诱导模型的相关研究表明,小柴胡汤对长期脂质积累诱发的肝功能障碍、化学物质诱导的肝脏疾病均有作用<sup>[29]</sup>,其机制为下调脂肪生成基因 mRNA 水平,上调肝脏脂肪分解基因 mRNA 水平,清除自由基和增强原有的天然肝脏抗氧化酶的活性,小柴胡汤介导的保肝机制可能与抗肝细胞凋亡有关<sup>[30]</sup>。此外,临床研究也表明,在治疗脂肪肝时,小柴胡汤配合肝病治疗仪的临床治疗效果优于单纯常规治疗<sup>[31]</sup>,可进一步临床推广。张介宾曾在《景岳全书》中记载:“用本方治疗肝胆经风热,瘰疬结核或肿痛色赤。”于尔辛<sup>[32]</sup>认为肝癌的根本病机与脾胃有关,故选用小柴胡汤疏调气机、调和脾胃,防止肝硬化的癌向发展。

### 2.2 抗肿瘤

小柴胡汤经实验验证有抗肿瘤生长的作用,主要与其影响癌症相关基因及相关因子的作用有关,如上调或下调相关的基因和蛋白的表达水平,诱导细胞因子,改变自然杀伤(natural killer, NK)细胞、淋巴细胞等增殖水平及数量,作用于微血管和血管,调节免疫功能等。潘清华等<sup>[33]</sup>发现小柴胡汤联合紫

杉醇给药可通过下调凋亡抑制基因 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达, 从而抑制肿瘤的生长。周真<sup>[34]</sup>研究发现小柴胡汤可以诱导肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 促炎因子的产生, 激活局部和全身的炎症反应, 遏制和解决炎症灶, 从而抵御炎症过程的发生和发展。荷瘤鼠的相关研究显示, 对小鼠腹水肝癌 H<sub>22</sub> 细胞移植性肿瘤, 小柴胡汤能降低肿瘤质量, 显著提高 NK 细胞、淋巴细胞增殖, IL-2 的活性<sup>[35]</sup>; 对小鼠腹水瘤 S<sub>180</sub> 细胞, 小柴胡汤可显著降低微血管密度和抑制血管内皮生长因子, 有效抑瘤和抗血管生成<sup>[36]</sup>; 对胶质瘤, 小柴胡汤能够通过 p53/半胱天冬酶途径抑制大鼠胶质瘤 C6 细胞生长<sup>[37]</sup>。此外, 还有研究表明<sup>[38]</sup>小柴胡汤可作为生物反应调节剂, 明显增强免疫抑制小鼠的免疫功能。从中医学角度理解, 肿瘤与癌症是机体脏腑阴阳气血失调, 正虚邪入等多因素影响下, 难以维持正常运作而引发的疾病。小柴胡汤可枢转气液, 起扶正祛邪之效。

### 2.3 抗抑郁

小柴胡汤针对抑郁症的作用是多层级的, 包括抑制神经炎症、调节神经递质、调控神经营养因子、抑制神经细胞凋亡、保护和调节氧化应激及下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 等作用<sup>[39]</sup>。针对几种不同抑郁模型进行实验, Ma 等<sup>[40]</sup>发现小柴胡汤对诱导的能够显著调节脑脊液中单胺神经递质的水平, 还能显著促进海马体神经生成, 逆转了 5-羟色胺受体 1A 受体表达降低, 促进海马体中脑源性神经营养因子的表达。Su 等<sup>[41]</sup>发现小柴胡汤可通过增强血清素能系统来预防动物的抑郁行为, 并能调节与胆汁酸相关的抑郁<sup>[42]</sup>, 还可以使 HPA/下丘脑-垂体-卵巢轴的功能正常化并增强雌激素受体和色氨酸羟化酶-2 的表达<sup>[43]</sup>。抑郁症多表现为情绪不畅、烦闷难以纾解, 或闷闷不乐、或心悸目眩, 传统医学角度而言, 这是肝气遏郁、疏泄失调之症, 阳气不得升发, 而小柴胡汤可调神理志, 尤柴胡剂量最重, 意在抒肝解郁、通畅血脉, 以调节心主神志来达到抗抑郁的治疗效果。

### 2.4 其他

对糖尿病肾病小鼠的研究表明<sup>[44]</sup>, 小柴胡汤可以有效改善其肾功能的同时适度降低血糖, 机制可能是通过增强骨形态发生蛋白 7 表达、减少活性氧

和细胞外基质的产生来保护肾功能。中医学认为糖尿病病机是阴虚燥热, 关键是枢机不和, 而小柴胡汤可和枢机, 调和患者气血津液不和, 从而治疗糖尿病<sup>[45]</sup>。Jiao 等<sup>[46]</sup>的研究表明小柴胡汤能够降低异位子宫内膜中基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和 MMP9 的表达, 有望为子宫内膜异位症提供治疗的理论依据。还有学者提出, 小柴胡汤减轻炎症、调节免疫的现代药效使之成为皮肤病诊疗的可发展用药<sup>[47]</sup>。

### 3 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 可以在一定程度上反映中医药的功能和属性, 可作为重要质量的标志性物质, 其预测分析主要依赖于 Q-Marker 五原则, 分别为质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境、成分可测性<sup>[48-50]</sup>, 针对小柴胡汤 Q-Marker 得到的具体发现路径见图 1。

#### 3.1 传递与溯源

利用中药系统药理学数据库平台分别检索“柴胡”“黄芩”“人参”“甘草”“半夏”“生姜”“大枣”成分。化学成分检索结果为柴胡 349 个、黄芩 143 个、人参 190 个、甘草 280 个、半夏 116 个、生姜 265 个、大枣 133 个, 共 1476 个。筛选口服利用度和类药性后分别得到柴胡 17 个 (槲皮素、黄芩苷、异鼠李素等), 黄芩 33 个 (表小檗碱、黄芩苷等), 人参 20 个 (山柰酚、人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、人参二醇等), 甘草 91 个 (亮氨酸、甘草醇、苜蓿皮素等), 半夏 11 个 (刚果酸、黄芩苷等), 生姜 5 个 (豆甾醇、二氢辣椒素等), 大枣 27 个 (儿茶素、紫苏皂苷 I、小檗碱等) 化学成分, 共 193 个。整理各药材共有的有效成分整理得下表 (表 1), 为后续研究小柴胡汤核心成分提供思路。

靳勇等<sup>[51]</sup>建立小柴胡汤指纹图谱, 标记出 19 个特征色谱峰, 并推测了其中的 11 个色谱峰, 还补充了芒柄花苷、柴胡皂苷 A、黄芩黄酮 II 等新表征的成分。研究使用提取离子和多反应监测的方法测得含药血清样品中 7 个原型成分: 黄芩苷、千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸、三羟基-单甲氧基黄酮葡萄糖醛酸、黄芩素-6-O-葡萄糖醛酸、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A<sup>[52]</sup>。

王雅芝等<sup>[53]</sup>基于超高效液相色谱-串联质谱技术研究建立大鼠体内代谢特征图谱, 结果提示, 柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>2</sub> 可能是柴胡皂苷类成分体内发挥药效的核心。何凌冰等<sup>[54]</sup>采用高分辨质谱技

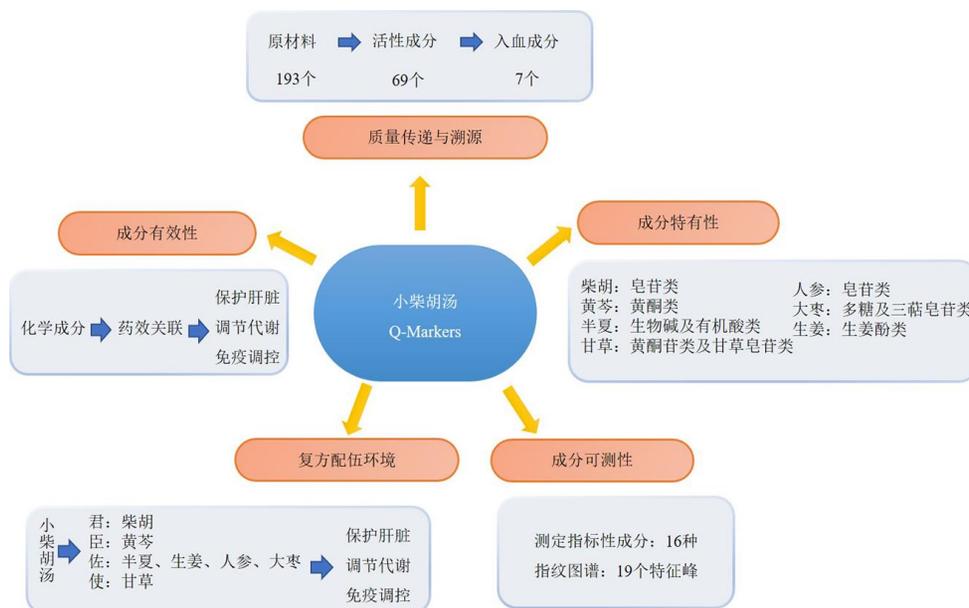


图 1 基于“五原则”的小柴胡汤 Q-Markers 发现的研究路径

Fig. 1 Research path of Xiaochaihu Decoction Q-Markers based on “Five Principles”

表 1 小柴胡汤各单味药材共有的有效成分

Table 1 Active ingredients shared by each single herb in Xiaochaihu Decoction

有效成分	药材
黄芩素	黄芩、半夏
黄芩苷	柴胡、半夏
邻苯二甲酸二异辛酯	黄芩、人参
原阿片碱	人参、大枣
异鼠李素	柴胡、甘草
山柰酚	柴胡、人参、甘草
白桦脂酸	甘草、大枣
5-苯甲酰基-4-乙酰基锥序南蛇藤味喃四醇	人参、大枣
槲皮素	柴胡、甘草、大枣

术, 检测所得柴胡主要入血成分为柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 D。姚雪等<sup>[55]</sup>分离黄芩饮片得到白杨素、黄芩素、汉黄芩素、去甲汉黄芩素等。陈平等<sup>[56]</sup>和李淑娇等<sup>[57]</sup>分析发现黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素是黄芩药材的入血成分。杨宗统等<sup>[58]</sup>使用高效液相色谱-四级杆静电场轨道阱质谱法技术分析甘草得 13 种入血成分, 主要为黄酮类、有机酸类、苷类和香豆素类, 具体为 tachigroside B、schaftoside、7,4'-二羟基黄酮、6''-O-乙酰甘草苷、芒柄花苷、甘草查耳酮 B、金圣草(黄)素、异甘草素、芒柄花黄素、皂皮酸、黄宝石羽扇豆素、甘草酸、半甘草异黄酮

B。刘文娟等<sup>[59]</sup>采用 HPLC 方法检测生姜含药血清中的成分, 确认为 6-姜酚。

综上所述, 基于质量传递与溯源, 可追踪小柴胡汤内 214 个有效成分到 69 个活性成分, 再结合 7 个入血成分综合考量, 由此确定小柴胡汤可能的 Q-Marker。

### 3.2 成分特异性

**3.2.1 柴胡** 《中国药典》2020 年版收载柴胡皂苷 A、D 作为柴胡的质量控制成分, 然而, 柴胡炮制前后皂苷类型差异较大, 建议增加柴胡 Q-Marker 的候选成分如三萜皂苷、柴胡皂苷 C, 又如特征性成分如脂肪族化合物、槲皮素等, 综合分析, 选择柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>1</sub>、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 C、柴胡皂苷 D 为柴胡 Q-Marker 的中药候选物<sup>[60]</sup>。

**3.2.2 半夏** 半夏含有生物碱类、有机酸类、多糖类、挥发油类、黄酮类等化学成分<sup>[61]</sup>。精氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸在《中国药典》2020 年版中被选为半夏的质量评价指标, 有针对不同产地和加工方法的半夏进行检测, 结果显示其氨基酸种类无变化, 只有含量发生变化<sup>[62]</sup>, 表明半夏氨基酸种类较为稳定, 可以用作 Q-Marker 的分析。在不同产地的夏中发现精氨酸和亮氨酸含量较高且较为稳定, 且精氨酸的药理活性较高。半夏生物碱也被认为是其主要的有效成分之一, 但其含量低且不稳定, 不宜作为理想的 Q-Marker。现代研究中, 国内外研究

者使用半夏中含量较高的鸟苷作为质量评价指标,且得到验证<sup>[63]</sup>。综上,精氨酸和鸟苷可作为半夏潜在的 Q-Marker。

**3.2.3 人参** 人参皂苷类是作用于人体系统的主要活性成分,也是人参的特有成分,分为人参二醇型、人参三醇型、齐墩果酸型 3 类<sup>[64]</sup>,常见皂苷成分为人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>。其中,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 的药理活性广泛,还是人参皂苷 Re 口服后经肠道菌群的主要代谢产物。而《中国药典》2020 年版选择人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rf 及人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 作为质量对照。综上,人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 被选为人参的 Q-Marker 较恰当。

**3.2.4 甘草** 甘草含有三萜皂苷类、黄酮类、香豆素类、氨基酸类及挥发油类化学成分<sup>[65]</sup>,三萜皂苷类有五环三萜类的甘草酸,黄酮类成分有甘草苷、异甘草苷,香豆素类有甘草香豆素<sup>[66]</sup>,常见药用成分为甘草黄酮、甘草酸、甘草多糖、甘草次酸等<sup>[67]</sup>。三萜类甘草酸是甘草的特有成分,甘草次酸是其代谢产物,而甘草苷、甘草酸铵在《中国药典》2020 年版是甘草质量评价指标成分。综合分析,选择甘草苷、甘草酸、甘草次酸为甘草的 Q-Marker。

**3.2.5 黄芩** 黄芩含有黄酮及其苷类、萜类、挥发油类、微量元素等化学成分<sup>[13]</sup>。黄酮类化合物包括白杨素、黄芩素、黄芩苷,是黄芩药理活性的重要来源<sup>[68]</sup>,而黄芩苷是黄芩在《中国药典》2020 年版的含量评价成分。汉黄芩苷是黄芩的特有成分,且表现出药理活性,但在药材中含量较低,仅占 1.3%,为黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷几类中最低<sup>[69]</sup>。因此,可选黄芩苷、黄芩素作为黄芩的特征成分。

**3.2.6 生姜** 《中国药典》2020 年版采用 6-姜辣素作为生姜的含量测定指标,同时也给出了 6-姜辣素、8-姜酚、10-姜酚 3 种成分的含量测定标准。但有研究者指出,8-姜酚和 10-姜酚作为姜辣素系列成分,含量较低,用作 Q-Marker 可能影响质量评价效果<sup>[70]</sup>。另外,生姜的特有成分为姜烯和倍半水芹烯、色氨酸、姜黄素、 $\alpha$ -姜黄烯、姜酮、6-姜酚,主要活性成分为姜辣素(姜酚类)和姜烯类。由此,可以选择生姜 Q-Marker 为 6-姜酚、姜烯酚。

**3.2.7 大枣** 《中国药典》2020 年版选用齐墩果酸、白桦脂酸作为大枣的质量评价指标,但现有研究表明,齐墩果酸在水中的溶解度低,在使用传统的水

煎法时溶出量极低。同时,不少研究指出,环肽类生物碱如无刺枣环肽 I、无刺枣碱 A、无刺枣因 S<sub>9</sub>、蛇婆子碱是大枣的特征成分<sup>[71]</sup>,但这些成分目前仍未建立起定性和定量分析方法。综上,大枣可以使用白桦脂酸作为参考的 Q-Marker。

分析单味药材可供参考的 Q-Marker,基于成分特有性,总结可得小柴胡汤 Q-Marker 的中药候选物有:柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>1</sub>、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 C、柴胡皂苷 D、精氨酸、鸟苷、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、甘草苷、甘草酸、甘草次酸、黄芩苷、黄芩素、6-姜酚、姜烯酚,白桦脂酸。

### 3.3 成分有效性

小柴胡汤具有和解少阳、疏肝解郁之效,现代药效可分为保肝、调节代谢、调控免疫。研究表明,小柴胡汤中的挥发油类、生物碱类、酚酸类、皂苷类均能调节肝脏功能,对肝脏起到保护作用,皂苷类成分还可对代谢进行调控、改善代谢综合征相关疾病,黄酮与多糖类成分还能增强机体免疫功能,保护细胞、器官免于损伤。

**3.3.1 保肝** 柴胡皂苷类成分能够广泛调控转录因子依赖性基因表达,调节脂肪酸代谢,维持肝脏脂质的平衡状态<sup>[72]</sup>,起到良好的保护肝脏的作用。黄芩中的黄酮类化合物如黄芩苷和黄芩素对多种原因诱导的肝损伤均有保护作用<sup>[73]</sup>。另有研究表明生姜精油能有效提高肝脏抗氧化能力,预防脂肪肝<sup>[74]</sup>。大枣多糖可显著降低血清中丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶的活性,从而保护肝脏<sup>[75]</sup>。

**3.3.2 调节代谢** 代谢综合征与多种疾病有关,包括肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、心血管疾病、血脂异常或非酒精性脂肪性肝病。柴胡皂苷 A 对糖尿病大鼠表现出治疗作用<sup>[76]</sup>。研究表明<sup>[77]</sup>,人参成分三七皂苷能够降低高血糖和胰岛素抵抗,减轻糖尿病带来的病理损伤。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 还能改善小鼠的肥胖和血脂异常<sup>[78]</sup>。甘草类黄酮也被发现有降血糖和抗糖尿病的活性<sup>[79]</sup>。生姜中的姜酮有良好的降血糖作用。大枣芦丁是临床常用于治疗高血压、败血症等疾病的活性物质<sup>[80]</sup>。

**3.3.3 调节免疫** 研究表明,生姜总黄酮有保护细胞损伤的作用,而生姜挥发油、糖蛋白、多糖均有良好的抗氧化活性<sup>[81]</sup>。苗明三等<sup>[82]</sup>研究发现大枣多糖可拮抗脾脏萎缩及提高红系比例,实现免疫功能的改善。黄芩苷可以激活小鼠淋巴细胞凋亡能力<sup>[83]</sup>,调节分子介质和免疫细胞功能,能够实现免疫抑制

和增强免疫的双重功能。

综合推测,柴胡皂苷类、黄芩黄酮类、人参皂苷类、甘草黄酮苷类及甘草皂苷类、半夏生物碱及有机酸类、生姜挥发油及黄酮类、大枣多糖类有效成分可作为小柴胡汤 Q-Markers 的预测参考。

### 3.4 复方配伍环境

中药复方小柴胡汤方中,柴胡为君药,黄芩为臣药,佐以半夏、生姜、人参、大枣,甘草为使药,助人参、大枣扶正,调和诸药<sup>[84]</sup>。但有研究者提出,小柴胡汤的出现先于君臣佐使配伍理论发展成熟,因此还应注意其性味配伍。小柴胡汤 7 味药的配伍特点有 3,分别是寒温并用、辛行苦泄、甘补苦泄<sup>[85]</sup>,如柴芩苦寒配姜夏辛温,又如参枣扶正益气配柴芩苦泄,由此使各药相互平衡、配伍得当。

此外,柴胡-黄芩配伍的药对是历代医家运用的经典组合,有和解少阳之效,其现代配伍生理活性也经验证<sup>[86]</sup>,亦有报道其含药血清能够有效抗病毒、保护心肌细胞<sup>[87]</sup>。甘草、生姜和大枣配伍合煎后,18 种氨基酸总量增加及人体必需氨基酸总量明显增加,证实了 3 者配伍后的补益作用<sup>[88]</sup>。

生姜能够有效拮抗半夏凝聚素蛋白的致炎毒性,二者配伍使用有解毒作用<sup>[89]</sup>;蒋苏贞等<sup>[90]</sup>研究发现生姜在小柴胡汤中可能促进柴胡皂苷 A 的转化或分解,从而促进药效物质的作用,但几乎不影响黄芩苷的量,这也是生姜作为使药作用的印证。半夏与黄芩配伍使用,行脾肺两道,可化痰清肺,有研究使用 HPLC 法测定二者配伍后黄芩苷溶出量,发现溶出量下降,说明半夏可以抑制黄芩以黄芩苷为代表物质的寒凉之性<sup>[91]</sup>,同时半夏又可与生姜相使相畏、协同增效,且生姜抑止半夏的毒性<sup>[92]</sup>。有研究显示<sup>[93]</sup>,人参与当归配伍后,其人参总皂苷成分呈下降趋势,说明当归的配伍可能促进了人参皂苷到次苷元的分解,而次苷元药理活性较强,故有配伍增效的现象,这与当归中有机酸如阿魏酸及人参皂苷 Re、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 相关。

因此,基于复方配伍环境,应当关注这些核心药效成分的在配伍下的变化,故小柴胡汤中可能的 Q-Marker 有柴胡皂苷 A、黄芩苷、阿魏酸、人参皂苷 Re、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>。

### 3.5 成分可测性

小柴胡汤指纹图谱特征色谱峰表明<sup>[51]</sup>,其特征成分有白杨素-6-C- $\alpha$ -L-吡喃阿拉伯糖-8-C- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、白杨素-6-C- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-8-C- $\alpha$ -L-吡

喃阿拉伯糖苷、甘草苷、白杨素-8-C- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷、黄芩素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、黄芩苷、木蝴蝶素 A-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷、芒柄花苷、汉黄芩苷、柴胡皂苷 A、黄芩黄酮 II。

《中国药典》2020 年版规定的小柴胡汤各味药材柴胡、黄芩、人参、半夏、生姜、大枣、甘草含量测定指标成分为:柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、黄芩苷、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、精氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、6-姜辣素、齐墩果酸、白桦脂酸、甘草苷、甘草酸铵。甘草常用质量评价指标为甘草苷、甘草酸、甘草素,另外,国内外有研究者使用鸟苷作为半夏的质量评价指标。

综上,根据 Q-Marker 的概念及 Q-Marker 预测分析的“五原则”,推测小柴胡汤中的柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 D、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、黄芩苷、黄芩素、精氨酸、鸟苷、6-姜烯酚、6-姜酚、甘草苷、甘草酸、甘草次酸、白桦脂酸可作为 Q-Marker,见表 2 和图 2。

## 4 结语与展望

作为中医名方,小柴胡汤的应用经久不衰,但当代谋求其新发展、深发展需要立足于现代质量评价体系之上。自国家发布古代经典名方目录,针对古代名方的现代质量评价体系建立已进入新阶段,如何建立、完善、规范化至现代工业化,这是亟需

表 2 小柴胡汤 Q-Marker 信息

Table 2 Information of Q-Marker of Xiaochaihu Decoction

化合物	CAS	来源
柴胡皂苷 A	20736-09-8	柴胡
柴胡皂苷 B <sub>2</sub>	58316-41-9	柴胡
柴胡皂苷 D	20874-52-6	柴胡
黄芩苷	21967-41-9	黄芩
黄芩素	491-67-8	黄芩
人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	41753-43-9	人参
人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	22427-39-0	人参
鸟苷	118-00-3	半夏
精氨酸	157-07-3	半夏
6-姜烯酚	555-66-8	生姜
6-姜酚	23513-14-6	生姜
甘草苷	551-15-5	甘草
甘草酸	1405-86-3	甘草
甘草次酸	471-53-4	甘草
白桦脂酸	472-15-1	大枣

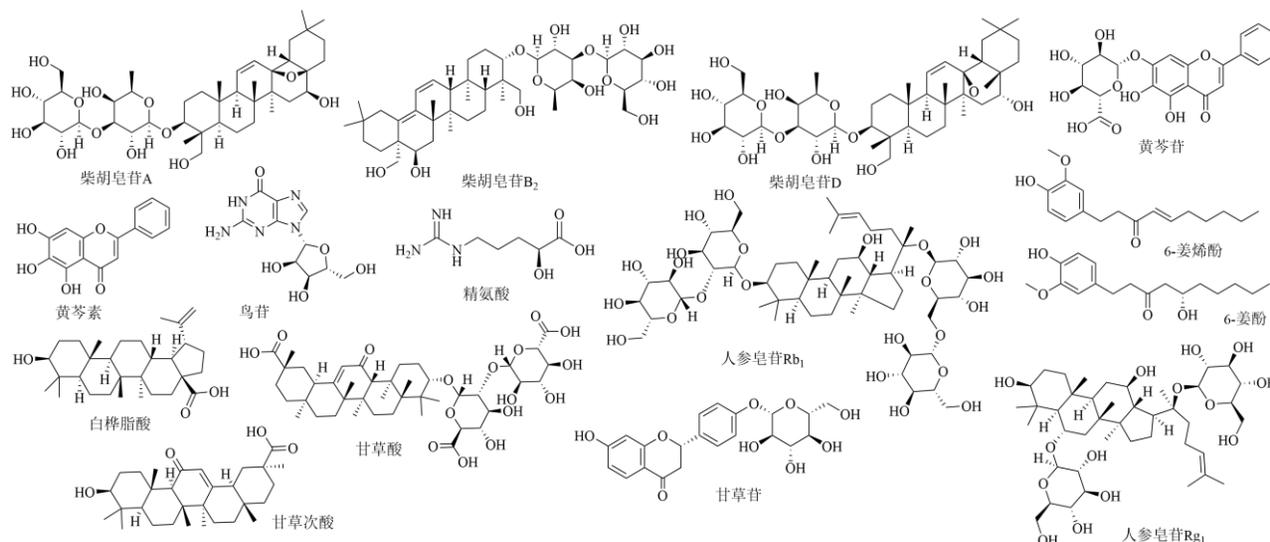


图 2 小柴胡汤 Q-Markers 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of Q-Markers of Xiaochaihu Decoction

解决的问题。我国中药历经几千年临床验证，却仍未能世界传统药物市场占有相应的地位，质量标准和质量控制是一个重要原因，因此，应重新审视小柴胡汤的质量控制。

自汉代以来，近 2000 年间小柴胡汤在国内外的使用和发展均证实了其有效性和安全性。其功效为解表散热、疏肝解郁、和解少阳、调和肝胃、扶正祛邪，主治伤寒少阳病。现代研究表明，小柴胡汤的化学成分丰富，其中黄酮类、皂苷类等高含量成分表现出良好的抗炎、抗病毒、调节肝脏功能等作用，但其余成分如生物碱、有机酸、多糖较少作为指示物。其小柴胡汤临床试验中的药用价值有待进一步阐明，故这些化合物的深入研究可丰富小柴胡汤的临床应用及新药开发依据。目前，小柴胡汤现有的质量控制指标为黄芩苷，黄芩苷是一种广泛使用的中药成分，且其作为臣药的主要成分，可能并不能代表整个方剂的质量，因此其并不适合作为小柴胡汤唯一的 Q-Marker。

小柴胡汤临床多用于治疗感冒发热、抗菌消炎、保护肝脏等，也有医者将小柴胡汤随证加减及联用的有效案例，可见其应用广泛、效用较佳，但小柴胡汤在其中的作用机制仍有待确认。小柴胡汤虽应用已久，就现代开发而言，也在亚洲邻国作为成药销售时间颇长，但对其整体有效成分具体研究较少，亦未能确定其核心有效成分及其药动学研究。应结合治疗新型疾病的报道，发现小柴胡汤方剂抗癌、抗病毒等新方向，进一步开展小柴胡汤作用机制的深入研究，同时建立小柴胡汤质量评价体系，通过

Q-Marker 更精确评定小柴胡汤的质量和效用，这有利于小柴胡汤拓宽临床应用范围和提升临床应用价值。

本文综述了小柴胡汤原记载处方和主治、单味药材及复方的化学成分、现代药理作用，且利用 Q-Marker 的定义和“五原则”预测并分析小柴胡汤的 Q-Marker，并筛选总结得到 15 种 Q-Marker，分别为柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B<sub>2</sub>、柴胡皂苷 D、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、黄芩苷、黄芩素、精氨酸、鸟苷、6-姜烯酚、6-姜酚、甘草苷、甘草酸、甘草次酸、白桦脂酸。

补充小柴胡汤 Q-Marker 部分的科学研究将作为小柴胡汤质量评价的延伸与发展，为小柴胡汤的进一步研究和开发、质量评价标准体系的建立和完善提供更丰富的参考依据，再推动中医古方的质量评价标准规范和提升，建立质量评价及控制体系及完善制剂全过程质量溯源体系，这也是方剂现代开发再发展趋势下的关键之举。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] 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.

[2] 李艳凤, 刘雅舒, 李艳生. 柴胡的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 186-192.

[3] 刘月程, 田振华. 超高效液相色谱-四级杆静电场轨道阱质谱法快速鉴定柴胡化学成分 [J]. 化学分析计量, 2022, 31(8): 5-12.

[4] 陈晶, 傅欣彤, 陈有根, 等. 基于 UHPLC-QE Plus-

- MS/MS 法分析柴黄颗粒及柴胡中化学成分 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4634-4644.
- [5] 翟兴英, 张凌, 李冰涛, 等. 采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析半夏药材中的化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 173-183.
- [6] 薛凡. 半夏水煎液治疗呼吸道炎症的效应物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [7] 王静, 姚长良, 张建青, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的人参配方颗粒化学成分及指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3286-3294.
- [8] 刘小妹, 程中琴, 施崇精, 等. 一测多评法同时测定人参中人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rg<sub>1</sub>、Re、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1413-1417.
- [9] 黄冬婷, 黄俊生, 汤静洁, 等. 超声辅助离子液体提取人参多糖工艺及其抗氧化活性 [J]. 精细化工, 2022, 39(9): 1851-1857.
- [10] Li F F, Liu B, Li T, *et al.* Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its solubilization characteristics [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3904.
- [11] 董庄庄, 朱泽华, 黄辉球, 等. 甘草总黄酮研究进展 [J]. 池州学院学报, 2020, 34(6): 58-63.
- [12] 隋利强, 李静, 刘佳敏. SPME-GC-MS 法分析 5 种中药蜜炙前后挥发性成分的变化 [J]. 山西中医药大学学报, 2022, 23(3): 187-195.
- [13] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [14] 高文雅, 李涛, 周严严, 等. 黄芩水煎液中化学成分定性及定量研究 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7339-7352.
- [15] 付萌, 韩建勋, 孙兆增, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的野生型和栽培型黄芩质量评价研究 [J]. 中药与临床, 2022, 13(4): 7-12.
- [16] 赵文竹, 张瑞雪, 于志鹏, 等. 生姜的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2016, 37(11): 383-389.
- [17] Jiang H L, Sólyom A M, Timmermann B N, *et al.* Characterization of gingerol-related compounds in ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(20): 2957-2964.
- [18] 万长江, 魏光强, 万长春. 基于 HPLC 法的生姜酚类成分分析及含量检测 [J]. 中国调味品, 2021, 46(12): 141-143.
- [19] 晏菲, 王开亮, 张小飞, 等. 五种方法提取生姜挥发油的比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(12): 1999-2010.
- [20] 王丽霞, 冯烁, 钱佳, 等. 生姜挥发油超临界提取工艺优化及成分分析 [J]. 食品科技, 2016, 41(10): 195-200.
- [21] 陈熹, 李玉洁, 杨庆, 等. 大枣现代研究开发进展与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 687-691.
- [22] Guo S, Duan J A, Tang Y P, *et al.* High-performance liquid chromatography: Two wavelength detection of triterpenoid acids from the fruits of *Ziziphus jujuba* containing various cultivars in different regions and classification using chemometric analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(5): 1296-1302.
- [23] 张颖, 郭盛, 严辉, 等. 不同产地不同品种大枣中可溶性糖类成分的分析 [J]. 食品工业, 2016, 37(8): 265-270.
- [24] Wu Y Y, Peng Y, Song C, *et al.* Separation and identification of multiple constituents in Xiao Chai Hu Decoction (Sho-saiko-to) by bioactivity-guided fractionation combined with LC-ESI-QTOFMS/MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(8): 1146-1166.
- [25] Du T, Zeng M, Chen L, *et al.* Chemical and absorption signatures of Xiao Chai Hu Tang [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2018: 32(14): 1107-1125.
- [26] 刘静, 孙蓉. 小柴胡汤对非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠的保护作用研究 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3708-3716.
- [27] Chen C, Liu Y H, Cheng S B, *et al.* The hepatoprotective effects of XCHD and MgIG against methotrexate-induced liver injury and inflammation in rats through suppressing the activation of AIM2 inflammasomes [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(4): 152875.
- [28] Wang S J, Ye W, Li W Y, *et al.* Effects and mechanisms of Xiaochaihu Tang against liver fibrosis: An integration of network pharmacology, molecular docking and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116053.
- [29] Zou C Y, Xu M L, Chen L L, *et al.* Xiaochaihu Decoction reduces hepatic steatosis and improves D-GalN/LPS-induced liver injury in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus* ♂ × *Epinephelus fuscoguttatus* ♀) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 91: 293-305.
- [30] 孙明瑜, 谢鸣, 伊丽紫, 等. 小柴胡汤和柴胡-黄芩含药血清对 CCl<sub>4</sub> 损伤肝细胞的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(6): 698-703.
- [31] 苏亚勇, 陈小兰, 郭永木, 等. 小柴胡汤配合肝病治疗仪治疗脂肪肝的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(2): 89-92.
- [32] 于尔辛. 恢复机体的和谐有序——探索肿瘤病人的辨证论治 [J]. 中西医结合学报, 2003(3): 165-167.

- [33] 潘清华, 刑永新. 小柴胡汤联合紫杉醇对人口腔鳞癌细胞凋亡机制的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 4039-4041.
- [34] 周真. 小柴胡汤与肿瘤坏死因子、干扰素、细胞白介素关系的研究 [J]. 中医研究, 1999, 12(6): 15-17.
- [35] 李江, 谢鸣, 甘媛. 小柴胡汤及其药群配伍抗小鼠 H<sub>22</sub> 肝肿瘤及免疫调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9): 1039-1044.
- [36] 张丰华, 黄秀深, 牛朝阳, 等. 小柴胡汤对 S<sub>180</sub> 荷瘤小鼠肿瘤血管生成的影响 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(2): 269-270.
- [37] Yu H L, Sun Q N, Yun F, et al. XCHD inhibits C6 cell growth primarily via the p53/Caspase pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 7973639.
- [38] 唐小云, 鞠宝玲, 李霞. 小柴胡汤对 BALB/c 小鼠免疫调节作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 12-13.
- [39] Sun C Y, Gao M Z, Qiao M Q. Research progress of traditional Chinese medicine compound Xiaochaihu Decoction in the treatment of depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114249.
- [40] Ma J, Wu C F, Wang F, et al. Neurological mechanism of Xiaochaihutang's antidepressant-like effects to socially isolated adult rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1340-1349.
- [41] Su G Y, Yang J Y, Wang F, et al. Xiaochaihutang prevents depressive-like behaviour in rodents by enhancing the serotonergic system [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(6): 823-834.
- [42] Xu E P, Wang B Y, Lu S F, et al. Tandem mass tag-based quantitative proteomic analysis of the liver reveals potential protein targets of Xiaochaihutang in CUMS model of depression [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1181: 122898.
- [43] Zhang K, Yang J Y, Wang F, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 674-683.
- [44] Lin C C, Lin L T, Yen M H, et al. Renal protective effect of Xiao-Chai-hu-Tang on diabetic nephropathy of type 1-diabetic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 984024.
- [45] 宋锦华, 刘秀萍. 小柴胡汤和枢机治疗糖尿病刍议 [J]. 环球中医药, 2019, 12(6): 946-949.
- [46] Jiao L Y, Qi X F, Lu G J, et al. Effect of traditional Chinese medicine (Xiaochaihu Tang) on the expression of MMP-2 and MMP-9 in rats with endometriosis [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6): 1385-1389.
- [47] 黄雪英, 闫小宁. 小柴胡汤在皮肤疾病中的应用进展 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(6): 221-225.
- [48] 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.
- [49] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [50] 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.
- [51] 靳勇, 孙磊, 乔善义. 小柴胡汤高效液相色谱指纹图谱的建立 [J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(2): 224-227.
- [52] 杨杰, 黄丹雪, 鹿秀梅, 等. 小柴胡汤化学成分及其在抑郁模型大鼠体内代谢成分的分析 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1691-1698.
- [53] 王雅芝, 王晓宁, 张艳, 等. 柴胡总皂苷的大鼠体内代谢特征谱研究 [J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(1): 21-29.
- [54] 何凌冰, 包永睿, 王帅, 等. 基于柴胡皂苷抗溃疡药效成分的药动药效相关性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 73-78.
- [55] 姚雪, 程云霞, 陈龙, 等. 黄芩化学成分的研究 [J]. 中成药, 2020, 42(11): 2935-2940.
- [56] 陈平平, 董婉茹, 曹敏, 等. 黄芩血清药物化学的初步研究 [J]. 中医药信息, 2010, 27(5): 32-34.
- [57] 李淑娇, 王宇卿. 基于 HPLC-Q-TOF/MS 法的黄芩血清药物化学分析 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 595-600.
- [58] 杨宗统, 徐东川, 刘瑾, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的甘草大鼠体内入血成分分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(18): 1897-1903.
- [59] 刘文娟, 崔瑛, 纪彬, 等. 生姜止呕功效的物质基础研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(3): 388-389.
- [60] 黄冬芳, 韦金玉, 梁洁, 等. 柴胡质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 126-132.
- [61] 杨丽, 周易, 王晓明, 等. 炮制对半夏化学成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 49-53.
- [62] 莫炫永. 不同产地半夏的氨基酸分析 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(1): 145-148.
- [63] 石海霞, 周涛, 肖承鸿, 等. 半夏商品规格等级标准及质量评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2219-2225.
- [64] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130.
- [65] 韩维维, 方东军, 李陆军, 等. 甘草化学成分及生物活性研究进展 [J]. 化学工程师, 2022, 36(2): 56-58.

- [66] 孙琛. 甘草的化学成分研究进展 [J]. 科技资讯, 2020, 18(2): 64-65.
- [67] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 147-148.
- [68] Gharari Z, Bagheri K, Danafar H, *et al.* Enhanced flavonoid production in hairy root cultures of *Scutellaria bormmuelleri* by elicitor induced over-expression of MYB7 and FNSII2 genes [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2020, 148: 35-44.
- [69] 申云富, 范小青. 汉黄芩苷的药理活性研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4): 98-101.
- [70] 郭杰, 蒋姗, 王悦, 等. 经典名方中生姜的本草考证及其质量评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 27-37.
- [71] 刘世军, 唐志书, 崔春利, 等. 大枣化学成分的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 96-100.
- [72] Li X, Ge J D, Li Y J, *et al.* Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3527-3541.
- [73] 白庆云, 陶思敏, 谢晶, 等. 黄芩苷对不同类型肝损伤的防治作用及机制的研究进展 [J]. 宜春学院学报, 2020, 42(6): 1-4.
- [74] Lu Q Y, Summanen P H, Lee R P, *et al.* Prebiotic potential and chemical composition of seven culinary spice extracts [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(8): 1807-1813.
- [75] 张钟, 吴茂东. 大枣多糖对小鼠化学性肝损伤的保护作用和抗疲劳作用 [J]. 南京农业大学学报, 2006, 29(1): 94-97.
- [76] 张晓利, 胡威利, 吴银, 等. 柴胡皂苷 A 对糖尿病大鼠肾结构和功能的保护作用及机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1347-1353.
- [77] Guo X, Sun W, Luo G B, *et al.* *Panax notoginseng* saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-Akt signaling pathway and GLUT4 expression [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 1008-1019.
- [78] Yoon S J, Kim S K, Lee N Y, *et al.* Effect of Korean Red Ginseng on metabolic syndrome [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(3): 380-389.
- [79] Gou S H, Liu J, He M, *et al.* Quantification and bio-assay of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(18): 2130-2134.
- [80] 吴国泰, 何小飞, 牛亭惠, 等. 大枣的化学成分、药理及应用 [J]. 中国果菜, 2016, 36(10): 25-28.
- [81] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [82] 苗明三, 苗艳艳, 方晓艳. 大枣多糖对大鼠气血双虚模型胸腺、脾脏中组织形态及骨髓象的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 42-44.
- [83] Zhang Y, Shan L, Hua Y P, *et al.* Baicalein selectively induces apoptosis in activated lymphocytes and ameliorates concanavalin a-induced hepatitis in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69592.
- [84] 蔡云, 刘映. 郑清莲运用小柴胡汤治疗肿瘤经验 [J]. 河南中医, 2016, 36(3): 407-409.
- [85] 奚然然, 付书璠, 赵永璐, 等. 从性味配伍探析小柴胡汤组方特点及临床运用 [J]. 江西中医药, 2022, 53(10): 15-17.
- [86] 查敏, 刘学仁. 柴胡黄芩配伍及其成方制剂质量控制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 923-925.
- [87] 谢彬, 王雪峰, 闫丽娟, 等. 小柴胡汤君臣药及其配伍提取物对感染 CVB<sub>3m</sub> 心肌细胞的血清药理学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 129-131.
- [88] 丁原全, 李瑞海. 甘草、生姜和大枣配伍前后 18 种氨基酸含量变化及其机制初探 [J]. 中国药师, 2020, 23(2): 370-372.
- [89] 毛善虎. 基于 ROS-MAPK/NLRP3-IL-1 $\beta$  信号通路研究半夏、掌叶半夏致炎毒性机制及生姜解毒机理 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [90] 蒋苏贞, 黄小兵, 陈春丽, 等. HPLC 测定生姜对小柴胡汤中柴胡皂苷 a 和黄芩苷溶出的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1652-1654.
- [91] 李平, 杨应勇, 李江, 等. 以黄芩苷溶出量探讨黄芩与半夏配伍药性变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 116-118.
- [92] 姚军强. 半夏的药理作用及其临床配伍运用 [J]. 中医研究, 2013, 26(2): 3-5.
- [93] 贝圆. 人参-当归药对配伍的化学成分研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[责任编辑 赵慧亮]