

安神补脑液的研究进展

赖嘉敏¹, 孙元芳^{2,3#}, 王永宽⁴, 王乐琪¹, 严诗楷³, 刘刚⁴, 张秀云^{4*}, 李莎莎², 肖雪^{1*}

1. 广东药科大学 广东省代谢病中西医结合研究中心(中医药研究所), 广东 广州 510006

2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

3. 上海交通大学药学院, 上海 200240

4. 吉林敖东延边药业股份有限公司, 吉林 延边 133700

摘要: 安神补脑液是由鹿茸、制何首乌、淫羊藿等6味中药及维生素B₁组成的中药复方口服溶液, 具有生精补髓、益气养血、强脑安神的功效, 临床上多用于治疗睡眠障碍、神经衰弱等, 效果显著。研究发现, 安神补脑液在改善抑郁、缓解焦虑、增强记忆力及辅助治疗神经系统疾病方面亦有显著效果。通过归纳梳理近年来国内外相关文献, 对安神补脑液的临床应用、基础研究及药学研究等方面的研究现状进行总结, 为安神补脑液的深入研究与临床推广提供参考依据。

关键词: 安神补脑液; 改善失眠; 提高记忆力; 改善神经衰弱; 鹿茸; 制何首乌; 干姜; 甘草; 大枣; 淫羊藿; 维生素B₁

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)15-5286-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.028

Research progress on Anshen Bunao Liquid

LAI Jiamin¹, SUN Yuanfang^{2,3}, WANG Yongkuan⁴, WANG Leqi¹, YAN Shikai³, LIU Gang⁴, ZHANG Xiuyun⁴, LI Shasha², XIAO Xue¹

1. Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine (Institute of Traditional Chinese Medicine), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

4. Jilin Aodong Yanbian Pharmaceutical Co., Ltd., Yanbian 133700, China

Abstract: Anshen Bunao Liquid (安神补脑液, ABL) is a Chinese medicine compound oral solution composed of six Chinese medicines, such as Lurong (*Cervi Cornu Pantotrichum*), Zhiheshouwu (*Polygoni Multiflori Radix Praeparata*), and Yinyanghuo (*Epimedii Folium*), as well as vitamin B₁. It has the effects of generating essence and tonifying marrow, benefiting *qi* and nourishing blood and strengthening brain and tranquilizing mind, and is mostly used in treatment of sleep disorders and neurasthenia, with remarkable effects. Research has found that ABL also has significant effects in improving depression, relieving anxiety, enhancing memory and assisting in the treatment of nervous system diseases. This paper summarizes the current research literatures at home and abroad in recent years of clinical application, basic research and pharmacological research of ABL, so as to provide a reference basis for the in-depth research and clinical promotion of ABL.

Key words: Anshen Bunao Liquid; improving insomnia; improving memory; improving neurasthenia; *Cervi Cornu Pantotrichum*; *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*; *Zingiberis Rhizoma*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Jujubae Fructus*; *Epimedii Folium*; vitamin B₁

收稿日期: 2024-01-22

基金项目: 吉林省科技科技发展计划项目(20150311115YY); 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-JL-22); 广州市科技计划项目珠江科技新星专项(201610010113)

作者简介: 赖嘉敏, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析与质量评价。E-mail: laijiamin2022@163.com

#共同第一作者: 孙元芳, 女, 博士研究生, 研究方向为中医药系统生物学。E-mail: 117170910059@sjtu.edu.cn

*通信作者: 肖雪, 硕士生导师, 副研究员, 从事中药分析与质量评价研究。E-mail: crxiaohappy@163.com

张秀云, 正高级工程师, 从事中药学研究。E-mail: 1905292140@qq.com

自 20 世纪 80 年代上市至今，安神补脑液 (Anshen Bunao Liquid, ABL) 在改善睡眠质量、缓解神经衰弱等方面应用广泛，取得良好反馈。近年来，随着对药物研究的深入，发现除助睡眠安神作用外，ABL 在改善抑郁、缓解焦虑、修复记忆力障碍等神经系统疾病中亦呈现良好的治疗作用，其受众人群不断扩大。目前，尚未见 ABL 相关研究的系统梳理。因此本文围绕 ABL 的适应证、基础药物研究等进行概述并进行展望，为药物的进一步开发与临床推广提供参考。

1 药物概况

ABL 是由鹿茸、制何首乌、干姜、甘草、大枣、淫羊藿和维生素 B₁ 组成的复方中药制剂，具有生精补髓、益气养血、强脑安神功效，用于肾精不足、

气血两亏所致的头晕、乏力、健忘、失眠；神经衰弱等^[1]。方中鹿茸、制何首乌为补阳药物，尤其鹿茸是补肾阳要药，二者合用既能生精补髓，又能益气养血。臣药淫羊藿亦有补阳之功，辅鹿茸以补肾阳，助制何首乌以益精血；干姜具有温中、回阳作用，大枣具有养血作用，二者补精又补血，共为佐药；甘草既能补中益气，又能调和诸药，为使药。方中维生素 B₁，可以增加机体代谢速度，使机体能量循环通畅。ABL 由延边敖东制药厂 (吉林敖东延边药业股份有限公司) 原研创制，于 1983 年正式上市。截止 2023 年 9 月 30 日，国家药品监督管理局官网 (<https://www.nmpa.gov.cn/>) 共检索到 5 家企业生产 ABL，表 1 汇总了 ABL 生产相关的信息 (来源于产品说明书)。

表 1 ABL 的信息汇总

Table 1 Summary of information on ABL

批准文号	上市持有人	辅料	包材
Z22022453	吉林敖东延边药业股份有限公司	蔗糖、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯	钠钙玻璃管制口服液体瓶，口服液瓶铝塑组合盖
Z44022533	广州白云山星群 (药业) 股份有限公司	果葡糖浆、乙醇、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯	玻璃瓶
Z11020624	北京同仁堂科技发展股份有限公司 制药厂	蔗糖、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯	玻璃瓶
Z20083001	江苏聚荣制药集团有限公司	蔗糖、纯化水、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯	钠钙玻璃管制口服液体瓶
Z37021354	鲁南厚普制药有限公司	蔗糖、苯甲酸、苯甲酸钠、纯化水、乙醇	口服液锁口瓶，口服液用氯化丁基橡胶垫

2 临床应用与基础研究

2.1 改善不同人群失眠症状

良好的睡眠与健康的精神状态对于维持人体正常生理过程与身心健康具有重要意义。《健康中国行动 (2019—2030)》报告数据显示，中国有 2 亿人口存在睡眠问题或睡眠障碍。失眠症可导致睡眠时间减少或质量下降，严重影响人们的日间社会功能。长期失眠还会引发机体免疫力下降及焦虑情绪，增加代谢综合征、心血管疾病、抑郁症的发病风险，不仅严重损害患者自身的精神与身体健康，还会给家庭和社会带来巨大的社会经济负担^[2]。中医理论则称睡眠障碍为“不得卧”或“不寐”，其病因病机包括饮食不节、劳逸失调、年老体衰、禀赋不足、病后体虚等^[3]。与艾司唑仑、佐匹克隆等化学药相比，中药治疗具有安全性高、不良反应小及整体调节等优点。文献研究显示，ABL 无论单用还是联合用药均可有效提升睡眠质量，改善失眠^[4-5]。

2.1.1 改善老年人群失眠症 失眠易发生在老年

人群中，且患病率高于年轻人^[6]，可能与老年人因中枢神经系统发生退行性病变，特别是松果体功能逐渐减退，褪黑素分泌紊乱有关^[7]。多项临床试验表明，ABL 可以有效改善老年人失眠症状，且安全性高。丛刘春^[4]将 60 例老年失眠患者分为对照组和观察组。对照组使用艾司唑仑片，观察组口服 ABL，分别治疗 15 d。结果显示，观察组总有效率 (93.33%) 高于对照组 (70.00%)。对照组不良反应发生率为 16.67%，而观察组未发生明显不良反应。李理^[8]研究也得出了同样的结果。动物实验研究表明，ABL 治疗可以显著提高睡眠剥夺大鼠松果体内褪黑素的含量^[9]；调节老年失眠模型大鼠脑中 γ 氨基丁酸及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的表达量来改善大鼠的睡眠^[10]。

2.1.2 改善军人失眠症 军人日常训练艰苦，且应对较多的应激性事件，导致军人在精神和体力上过度紧张、疲劳，失眠发病风险增加^[11]。梁学军等^[12]采用 ABL 配合太极拳训练治疗军人失眠症患者，疗效

与氯硝西洋持平,且起效快、不良反应少。中医认为,失眠多由七情所伤,导致气血阴阳失和,脏腑功能失调,以至心神被扰、夜不能寐。研究显示失眠患者内分泌激素水平异常,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的兴奋-抑制状态是反映睡眠质量的重要指标^[13-14]。王琦伟等^[15]用 ABL 治疗抑郁症睡眠障碍大鼠,发现 ABL 可通过提高脑组织 β -内啡肽和水通道蛋白 4 的表达,抑制 HPA 轴功能的紊乱。同时 ABL 主要药味的有效成分如鹿茸多肽、淫羊藿苷、大枣多糖等也都具有增强人体免疫力,消除疲劳,改善睡眠的作用^[16-18]。

2.1.3 改善初产妇睡眠与分娩质量 产后抑郁已成为困扰初产妇的一个严重的社会问题。初产妇因激素水平紊乱,及对怀孕的恐惧、经验不足、生理反应等,容易出现失眠^[19]。孕期激素紊乱还会导致孕妇情绪波动,引发担心、失落、焦虑、抑郁等负面情绪,影响胎儿发育。ABL 中的主要成分淫羊藿苷(淫羊藿)、雌二醇(鹿茸)等具有雌激素样作用,可有效调节病人情绪,进而改善睡眠质量^[20-21]。李莉^[22]对 80 例初产孕妇观察显示,常规管理结合 ABL 干预,不仅可有效改善初产妇的睡眠质量,还可显著降低剖宫产、胎儿窘迫、新生儿窒息、围产儿死亡等不良分娩结局,从心理和生理因素等方面避免产后抑郁的发生。

2.1.4 与化学药联用加强改善失眠效果 对于患有失眠症的患者,ABL 与西医联合治疗失眠效果更佳,不良反应及停药后反跳现象明显低于化学药治疗组。有研究表明舒乐安定片联合 ABL 治疗老年失眠症患者 30 d 后,匹兹堡睡眠质量指数得分明显下降,总有效率(92.5%)显著高于单独使用舒乐安定片组(65.0%)^[23]。杨劲松等^[24]对 120 例中青年失眠患者观察发现,ABL 联合佐匹克隆治疗 4 周后,复合用药组有效率(85.18%)略优于对照组(82.46%);随访显示,停药 4 周后复合用药组反跳现象明显低于佐匹克隆组。无论是老年还是中青年群体,ABL 联合用药组的不良反应均低于化学药治疗组。

2.2 改善神经衰弱症状

神经衰弱是一种常见的神经官能症,其特征为精神容易兴奋和脑力容易疲劳,并伴有情绪异常和一些生理功能紊乱等症状^[25]。目前西医多采用抗抑郁、抗焦虑药结合心理疏导干预,虽取得一定疗效,但存在嗜睡、乏力等不良反应或药物依赖。中医学

认为神经衰弱多由情志不畅、劳力思虑过度导致脏腑功能失调、阴阳失调、气血亏虚,属中医学“百合病”“不寐”“郁证”“狂躁”等情志病范畴,治则以益气生津、滋肾养血、补脑安神为主^[26]。ABL 是由鹿茸、淫羊藿、制何首乌、大枣等多种药物组成,具有补气血、安心神、补肾阳、益脾胃等功效,临床治疗神经衰弱取得良好疗效。

2.2.1 单独应用 肖艳杰^[27]将 125 例中青年神经衰弱患者分为观察组(ABL)和对照组(谷维素),以头疼、焦虑、失眠为主要评价指标,结果显示 ABL 干预 30 d 后,总有效率达 87.30%,明显高于谷维素治疗组的 74.20%。中药血清药理学研究显示 ABL 可提高损伤大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞的存活率并抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 活性减少早期凋亡,进而发挥神经保护作用^[28]。

2.2.2 与化学药联用 ABL 联合谷维素、帕罗西汀等药物干预神经衰弱取得良好的临床疗效。文献表明,联合用药不仅可显著提升总有效率,还可降低不良反应,取得满意疗效。李强^[29]将 90 例神经衰弱患者分为对照组和观察组,对照组使用帕罗西汀治疗,观察组采用帕罗西汀联合 ABL 治疗,2 组均治疗 3 个月,结果显示观察组治疗总有效率(93.33%)明显高于对照组(75.56%)。该研究还发现帕罗西汀联合 ABL 的作用机制可能是促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和皮质酮表达,营养患者神经,抑制炎症反应,从而改善患者病情。秦峰等^[30]发现 ABL 联合谷维素治疗神经衰弱患者的总有效率(95.0%)高于单用谷维素(87.5%),且可以有效降低患者临床症状严重程度,提高神经衰弱患者的生活质量。

2.2.3 与运动疗法联用 神经衰弱是由于某些精神因素而引起大脑活动长期持续性过度紧张,从而产生脑力活动能力的减弱。运动是改善神经衰弱临床症状的重要手段,对于调节神经功能、改善精神状态、促进病情康复具有重要意义。张秋娅^[31]发现 ABL 联合运动疗法治疗神经衰弱患者比采用常规西医方法(劳拉西洋)疗效更显著,总有效率达到 91.67%,且安全无不良反应。

2.3 改善情志类疾病

情志疾病是中医诊疗的特色与优势病种,基本病机是气机紊乱而导致的气机不畅、脏腑功能的失调、气血津液代谢失常而引起的不寐、郁证、癫狂、卑慄、脏躁、癩病等^[32-33]。针对此类疾病,主要采

用助眠、抗抑郁、镇静安神、改善学习记忆能力等药物或心理治疗。中药复方治疗情志疾病，既避免了化学药的不良反应和成瘾性，同时也具有良好的治疗成果^[34-35]。

2.3.1 改善抑郁症状 ABL 联合化学药能缓解抑郁症状，提高患者的生活质量。对冠心病经皮冠状动脉介入术后抑郁的患者进行3个月的帕罗西汀联合 ABL 治疗后，患者抑郁严重程度指数降低，生理、心理、环境及社会关系评分明显升高^[36]。采用阿米替林联合 ABL 治疗脑卒中后抑郁、失眠及肢体功能障碍，发现联合用药可改善脑卒中后抑郁及失眠情况，且未发现不良反应。患者情绪稳定、睡眠好转，积极配合康复训练，加速机体功能的恢复，生存质量显著提高^[37]。

据报道，ABL 组方中的多味药材有抗抑郁功效。鹿茸中的鹿茸多肽通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK）/沉默信息调节因子1（silent information regulator 1, SIRT1）/核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）介导的细胞凋亡，改善抑郁小鼠的抑郁行为^[38]。淫羊藿中的淫羊藿苷在体内、外均具有抗抑郁作用，其作用机制与增加单胺神经递质的含量、调节 HPA 轴、抑制胶质细胞炎症等相关^[39-41]。制何首乌水提物具有抗抑郁活性，效果与盐酸氟西汀相当^[42]。甘草中甘草苷、异甘草苷能显著增加海马、下丘脑和皮层中主要神经递质 5-HT 和去甲肾上腺素的浓度，具有明显的抗抑郁作用^[43]；甘草素可通过磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）介导的 BDNF/酪氨酸激酶 B 受体通路治疗慢性抑郁症，具有明显改善抑郁症状^[44]。

2.3.2 缓解焦虑情绪 考前综合征是指考试前出现的一系列身体和心理症状，如疲劳、紧张、恐惧、烦躁、注意力不集中等症状，严重干扰学习和考试的表现^[45]。中医理论把考前综合征归为七情的范畴，其病因病机是思虑劳倦、内伤心脾、阳不交阴、心肾不交，治则应以养心安神、补脾益肾为主^[46-47]。ABL 具有健脾养心安神、滋补肝肾之功效，治疗初三和高三年级学生考前紧张综合征的总有效率达到 93.75%^[48]。

2.4 改善记忆障碍

2.4.1 缓解脑疲劳，提高记忆力 中医理论认为，

脑为髓之海，髓海充盈，则记忆牢固，思维灵敏，身体轻劲有力；髓海不足，则记忆力减弱。心主血，藏神，人的意识、思维、记忆等能力与心有关，心血不足可导致记忆力下降。这与 ABL 的功能（生精补髓、益气养血、强脑安神）直接吻合，临床研究也表明 ABL 具有提高记忆力的作用。孙丽等^[49]将 80 例脑疲劳伴记忆力下降的患者分为 2 组，对照组给予活力苏口服液治疗，观察组给予 ABL 治疗，结果显示 2 组脑疲劳评分较治疗前下降，记忆力评分较治疗前上升，且观察组治疗总有效率（92.5%）明显高于对照组（72.5%），且未见不良反应。

记忆力减退与海马区、小胶质细胞、神经元的功能及神经营养因子和神经递质的含量等密切相关^[50-51]。神经元的生长离不开神经营养因子，其成员包括神经生长因子、BDNF 等。魏海峰等^[52]用 ABL 对睡眠剥夺模型大鼠治疗 2 周后，通过行为学测试大鼠的学习记忆能力，用蛋白免疫印迹法测定 BDNF 表达量。该研究发现 ABL 能提高睡眠剥夺鼠的学习记忆能力，可能与提高海马 BDNF 含量有关。

2.4.2 提高学习记忆能力 温富春等^[53]发现 ABL 能显著提高未成年小鼠的学习记忆能力，并且增加小鼠脑内 5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素的含量，表明 ABL 的作用机制可能与增强单胺类神经递质含量相关。该团队还发现 ABL 能提高正常及记忆再现障碍小鼠的学习记忆能力，其作用机制可能与促进脑内蛋白质合成有关^[54]。上述研究提示 ABL 具有提高学习记忆力的作用。

2.5 用于其他神经系统疾病的综合防治

ABL 联合奥拉西坦治疗慢性三叉神经性头痛的临床治疗效果显著，可以明显缓解患者头痛，减少头痛发作次数^[55]。沈阳等^[56]发现 ABL 与乙酰谷酰胺联用可以改善职业性慢性轻度二硫化碳中毒患者的类神经症症状。何劲松等^[57]用 ABL 配合针灸治疗脾胃虚寒型胃脘痛患者，其总有效率达到 97.22%，提高了患者的生活质量。

综上，ABL 对神经系统疾病具有良好的防治效果，其可能的治疗途径及作用机制见图 1。

2.6 临床安全性研究

ABL 临床应用广泛，但其不良反应的文献报道较少。文献曾报道 ABL 致肝损伤的案例，其组分中的制何首乌可能是该药肝毒性的物质基础^[58-59]。李明振等^[37]采用阿米替林联合 ABL 治疗脑卒中后抑郁症 8 周后，复查血、尿常规，肝功能、肾功能及

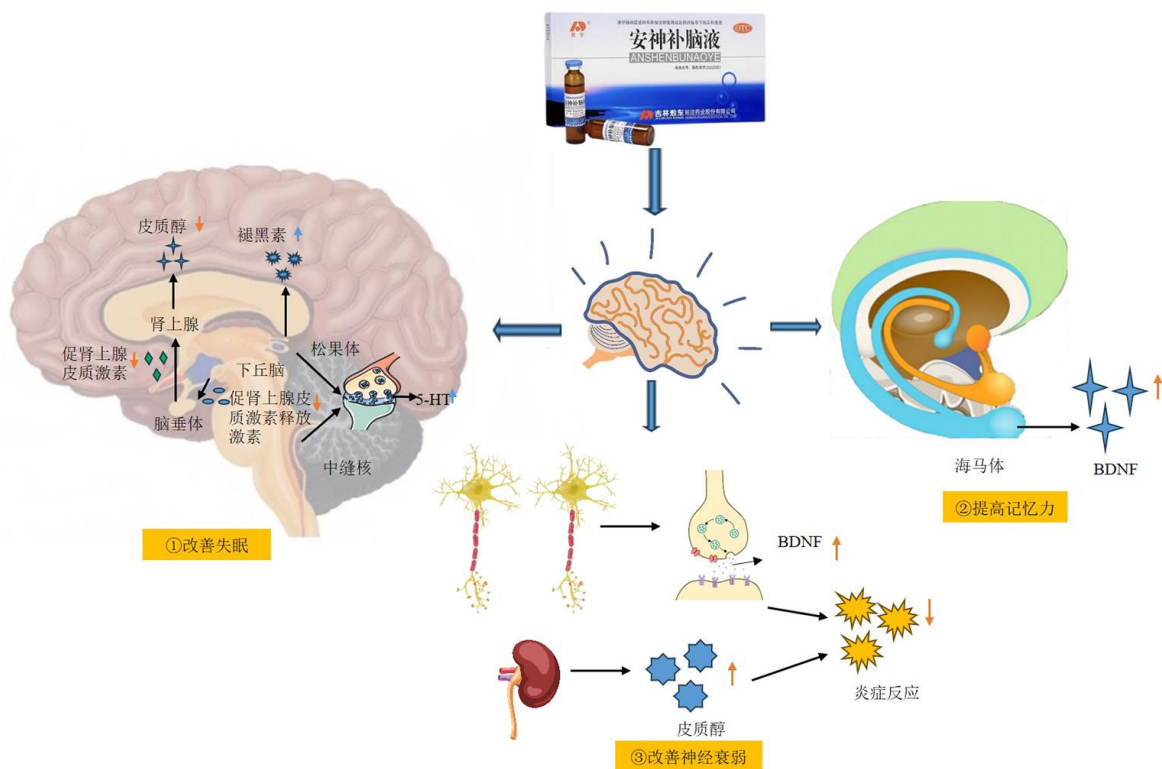


图1 ABL改善神经系统疾病的可能机制

Fig. 1 Mechanism of ABL to improve nervous system diseases

心电图等均未见异常。同时动物实验显示 igABL 于大鼠 6 个月及停药 1 个月，与对照组相比，给药组大鼠的血液生化指标、脏器系数及组织病理学无明显差异，未见明确的毒性反应，停药后无延迟性毒性反应^[60]。

为进一步保障公众用药安全，2021 年 5 月 12 日，国家药品监督管理局要求企业对安神补脑制剂说明书【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【药物相互作用】项进行统一修订(2021 年第 66 号公告)。公告要求【不良反应】项应包括：不良反应监测数据显示，本品可见以下不良反应：恶心、呕吐、腹部不适、口干、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、头痛、嗜睡、皮疹、瘙痒、心悸、过敏反应等，有肝功能生化指标异常等病例报告。【禁忌】项应增加：(1) 有肝病史或肝生化指标异常者禁用；(2) 对本品及所含成分过敏者禁用^[61]。

3 制备工艺与质量标准

3.1 原料

ABL 的组方药材具有多基原、多产地等特点，如鹿茸、淫羊藿、甘草；制何首乌则具有多种炮制方法；而干姜、大枣作为常见药食同源药材，产地分布广泛。这些药材的成分种类与含量可能存在差

异，导致 ABL 组方药材的质量可能存在较大的差异性。

《中国药典》2020 年版载明鹿茸为梅花鹿 *Cervus nippon* Temminck 或马鹿 *C. elaphus* Linnaeus 的雄鹿未骨化密生绒毛的幼角；2 种鹿茸的化学成分和生物活性虽然大体相同，但部分功能却互有优劣^[62]。研究发现不同生长阶段和形态的鹿茸化学成分含量和药理活性均存在差异^[63]。淫羊藿是指淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim.或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥叶^[1]，不同来源的淫羊藿中有效成分的含量有所不同。王宝全等^[64]发现不同厂家 ABL 中淫羊藿苷的含量差异较大，同一厂家不同批次间也有显著差异。甘草的来源则是豆科植物甘草 *G. uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.或光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根和根茎^[1]。

药材炮制方法不同，其质量也略有差异。《中国药典》2020 年版规定制何首乌可采用炖法、蒸法，而蒸法又分为清蒸或用黑豆汁拌匀后蒸，因此炮制方法不同也会对 ABL 的质量与疗效稳定带来一定的影响^[65]。农风鸣等^[66]发现不同厂家 ABL 中

2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷的含量存在差异,这可能与何首乌的产地与炮制有密切关系。

3.2 辅料与包材

辅料与包材可能会影响 ABL 的质量和疗效,但目前对 ABL 的辅料与包材研究较少,建议加强 ABL 辅料与包材质量控制。辅料对于药品的质量和疗效起着关键作用,它们不仅赋予药品特定的剂型,还直接影响给药途径、吸收速度、生物利用度等,也可能引发不良反应。由于药用辅料的质量标准来源复杂并且水平不一,这可能导致药品的溶出度和生物利用度有所不同,从而对药品的疗效和质量产生影响^[67]。如表 1 所示,不同厂家 ABL 的辅料也略有差异。因此,辅料的选择可能会影响药品的疗效,选择合适的辅料组成剂型对药物的实际应用和疗效至关重要。

玻璃包装材料直接接触药品,其质量对药品质量产生显著影响。从表 1 可知,5 家企业的 ABL 所使用的包材均为玻璃,但玻璃种类存在不同。不同的玻璃化学组成、生产工艺及规格导致硅、硼迁移量的差异,不同材质、厂家和规格的玻璃对药品质量安全会有影响^[68]。口服液包装瓶瓶盖包括塑料外盖、铝盖、橡胶内盖。有研究表明丁基橡胶塞中的杂质可能与药品发生化学反应,影响药品的性能和质量^[69]。

3.3 工艺研究

ABL 的制法现执行《中国药典》2020 年版标准,从干姜中提取挥发油,药渣与制何首乌、淫羊藿、大枣、甘草加水煎煮 3 次,浓缩得到浓缩液。鹿茸加水煎煮 5 次,合并浓缩,加蜂蜡去蜡层,经 2 次醇沉,回收乙醇,加水和乙醇使醇体积分数达 20%~30%。将药液、鹿茸提取液、单糖浆或蔗糖水溶液、果葡糖浆混匀,然后加入干姜挥发油、维生素 B₁、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯,搅拌均匀。静置滤过后,加水至 1 L,混匀即可。

据报道,ABL 可能存在澄明度问题^[70]。多项研究采用膜分离技术,优化工艺参数,解决了 ABL 的澄明度问题,提高了产品质量稳定性,且过膜前后安神功效、记忆改善功效无明显差异^[71-73]。此外,利用醇沉工艺制备 ABL,可以在除去杂质的同时保留药物有效成分^[74]。刘震远等^[75]利用响应面法对 ABL 醇沉工艺条件进行优化,建议工艺参数更新为醇沉前浓缩液密度为 1.26 g/mL、醇沉液质量分数为

72%、醇沉时间为 36 h、搅拌速度为 176 r/min,并开展了加速及长期稳定性试验,结果表明口服液外观性状为棕黄色液体,澄清度有提升,含量测定、鉴别、检查均符合《中国药典》2020 年版规定,证明该工艺稳定可行。

3.4 质量标准及研究

从 2005 年起,ABL 质量标准即收载于《中国药典》,检测项目包含性状、鉴别(理化、薄层)、检查(pH 值、装量差异等)、含量测定等,含量测定指标成分是淫羊藿苷。《中国药典》2010 年版中,ABL 指标成分修订为淫羊藿苷和维生素 B₁。《中国药典》2015 年版对维生素 B₁ 含量进行了修订,将含维生素 B₁ (C₁₂H₁₇ClN₄OS·HCl) 应为标示量的 90.0%~110.0%修订为 80.0%~120.0%。《中国药典》2020 年版中,对淫羊藿苷含量要求也进行了修订,本品每 1 mL 含淫羊藿以淫羊藿苷(C₃₃H₄₀O₁₅)计,由原来的不得少于 30 μ g 改为不得少于 60 μ g。

ABL 作为中药复方制剂,组方药味多,成分复杂,一个或数个代表成分难以全面反映其整体质量,因此质量研究对其至关重要。加强 ABL 质量研究可促进产品质量的改进和优化,保证产品的安全有效性,提高临床疗效的稳定性与一致性。

3.4.1 含量测定 现有质量标准中,仅测定淫羊藿苷和维生素 B₁ 作为含量控制指标,难以反映 ABL 组方与药味特点。研究者从多个方面开展了 ABL 的多指标成分定量研究,尽可能地体现各味药材的贡献,并为产品质控提供有意义的借鉴与参考。

李航等^[76]运用超快速液相色谱测定 ABL 中次黄嘌呤的含量,该方可用于 ABL 中鹿茸有效成分的质量控制。夏清荣^[77]采用高效液相色谱法建立了 ABL 中甘草酸的含量测定方法,丰富了 ABL 的定量评价方法。罗淑萍等^[78]用固相萃取高效液相色谱法同时测定 ABL 中二苯乙烯苷和淫羊藿苷的含量,进一步丰富了 ABL 质量评价指标。

《中国药典》2020 年版使用高效液相色谱法加蒸发光散射器对维生素 B₁ 含量进行检测,但该方法需要信号转换设备,实验中产生有害废气。周娟娟等^[79]建立高效液相色谱-紫外可见光检测器法测定 ABL 中维生素 B₁ 的含量,对现行方法进行了改进。

3.4.2 指纹图谱与物质基础研究 ABL 涉及药味多,成分复杂,除开展指标成分含量测定外,尚需从宏观整体表征产品特点。因此,有必要开展

ABL的多维多息指纹图谱研究,并在此基础上,建议系统开展ABL的物质基础研究。

在现行质量标准基础上,王隶书等^[80]以淫羊藿苷为参照物构建了由9个特征峰组成的ABL特征图谱,此方法可用于全面评价ABL质量,并为提升ABL的质量标准提供依据。程素盼等^[81]用高效液相色谱-二极管阵列检测器-电喷雾飞行时间质谱法分析ABL中的化学成分,共发现40种化合物,鉴定出其中20种,对甘草苷、二苯乙烯苷、淫羊藿苷等8种化学成分进行了含量检测。该研究初步分析了ABL中的化学成分,为ABL药效物质基础及质量评价提供了一定的实验依据。

3.4.3 其他研究 另有研究团队针对ABL的pH、风险物质等开展了研究。黎玉翠等^[82]对不同pH值中ABL的稳定性进行观察,结果发现ABL在pH 5.0~5.5的环境较为合适,其维生素B₁较稳定,二苯乙烯苷保留率相对较高,淫羊藿黄酮苷类成分最稳定。李启彬等^[83]用原子吸收法建立ABL中砷和铅的含量测定方法。陈灵君等^[84]构建了ABL中防腐剂(苯甲酸和羟苯乙酯)的含量测定方法。这些研究为ABL的质量分析与标准提升提供了前期基础。

4 讨论与建议

4.1 基于真实世界研究,深入开展临床应用研究

4.1.1 基于现有临床应用,开展真实世界研究 作为一款确有疗效且销量极大的上市中成药,ABL既可以开展观察性研究,也可以开展临床试验研究,在真实世界环境下收集与患者有关的数据,具有显著的优势。通过真实世界研究,发现ABL临床实际剂量使用的规律,并谨慎、恰当地评价其合理性,从而指导合理用药,这对于提高疗效和减少安全风险具有重大意义。

真实世界研究可以纳入广泛的人群,包括不同年龄、性别、疾病类型和合并症等特征的患者,以便更好地了解ABL对于不同人群的疗效和安全性表现。通过开展ABL的真实世界研究,收集ABL临床使用数据并进行合理分析,获得其使用价值及潜在获益或风险的证据,挖掘其特点和优势,为后期产品的精准应用与质量提升及工艺改进等提供更加全面、更可靠的数据支撑。

4.1.2 深入开展与功能主治相关的适应证研究 强化优势适应证研究,精准定期临床应用。针对ABL目前广泛应用的临床适应证,如头晕、失眠、

神经衰弱等,开展规范的临床试验研究,分析总结药物在不同疾病治疗过程中的使用剂量、用药时间和疗程等,明确其临床疗效和应用情况。通过分析ABL在不同患者群体中的疗效差异,初步明确其精准临床定位。根据文献报道,ABL与化学药联用具有增效减毒的功效,建议开展联合用药的系统比较研究,以期形成独具特色、优势互补的中西协同诊疗方案。

加强抗衰老相关的适应证研究,扩展功能主治范围。ABL生精补髓、益气养血、健脑安神功能与年龄相关退行性病变等病证的主要证候密切相关。如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要证候为肾虚髓减等,提示ABL可能在抗衰老、抗AD等疾病中具有较好的应用前景。从组方药味的现代研究上来看,制何首乌、淫羊藿等多味药材具有抗衰老、抗AD的研究报道。从病理机制研究上看,AD等疾病与失眠、抑郁等疾病可能具有共性的病理学基础,提示ABL可能具有抗衰老、抗AD等的良好潜力。基于中医理论、人用经验、临床试验相结合的方式,开展抗衰老、抗AD等年龄相关退行性病变的研究,亦可以通过观察研究疾病模型动物了解药物疗效和机制,加速新适应证的开发进程。

开展新的临床适应证研究,拓宽其潜在应用领域。ABL组方药味多有升阳助本之功,兼具益气养血功效,提示ABL在补阳(特别是补肾阳)、养血等方面具有良好的潜在用途,可能具有增强免疫力、抗疲劳、提高体质等作用。基于此,建议在临床疗效观察的同时,可开展相应的动物实验研究,初步明确其可能的功效及效应特点,为进一步开展临床应用提供更多的基础研究数据。

4.1.3 关注临床安全性研究 不良反应监测数据提示ABL存在一些不良反应,提示在服药过程中,应加强关注其安全性问题。根据ABL功能主治对患者进行精准辨证用药,建议加强对患者用药的全面跟踪,进行临床观察和评价,及时发现潜在的不良反应,并对其进行分类、分级管理,并及时更新药品说明书。

ABL组方分析发现其安全性可能因人群不同而有所不同。在全人群持续关注制何首乌肝毒性或生化指标异常问题^[85]。在青少年人群中注意ABL组方药材中淫羊藿和鹿茸的激素样作用^[86-87]。

使用时,同时应注意辅料苯甲酸钠、苯甲酸、羟苯乙酯等可能的神经毒性问题^[88-90]等。另有部分

公司的 ABL 中标注有辅料乙醇, 应密切注意乙醇的潜在用药风险, 如与头孢菌素类等抗菌药物可能会引起双硫仑样反应^[91]。

4.2 加强基础研究

ABL 的临床应用范围广, 疗效确切, 然而其基础研究相对薄弱, 药效成分及作用机制尚不明确, 建议开展多维度、多层次的系统性研究。

4.2.1 宏观与微观相结合, 系统研究 ABL 功效特点与作用机制 ABL 具有多成分、多靶点、多通路的特点, 采用传统的研究方法难以全面阐释其效应特点与作用机制。针对此类药物研究特点, 罗国安等^[92]提出了“系统 vs 系统”的研究模式, 构建了中医药临床系统生物学的研究体系, 可用于 ABL 功效与作用机制的示范研究。

针对 ABL 的目标适应证, 一方面采集较全的患者临床信息, 包括临床证候指标、生化指标、影像学指标等, 从宏观上表征 ABL 的效应特点。另一方面, 基于系统生物学理念, 利用多组学等高通量的分析技术, 全面分析 ABL 对基因表达、蛋白质含量和代谢物水平的影响, 从微观上揭示 ABL 防病治病的潜在生物标志物。同时, 结合网络药理学和分子对接等技术, 构建活性成分群与疾病靶蛋白网络, 进行网络拓扑分析, 找出关键基因和涉及的信号通路, 揭示 ABL 的作用机制。在此基础上, 整合上述多个层次和维度的生物标志物信息, 构建一套可用于评价 ABL 效应特点的整合生物标志物群, 为疾病临床诊治、疾病转归、个体化用药及药物疗效评价等提供更科学、准确的指导。

4.2.2 构建符合中医特色的病证结合模型, 深入探索 ABL 功效与作用机制 与现代医学疾病模型不同, 中医药相关疾病需要更多关注疾病与证候的关联。基于中医药理论, 构建“整体动物-器官-组织-细胞-细胞器”不同层次的病证结合模型, 有利于阐明中医药防病治病的特色与优势。

针对 ABL 明确的临床适应证, 结合多种致病因素, 构建“肾精不足、气血两亏”表型, 再结合经典疾病诱因, 构建符合中医临床病证特点的动物模型, 用以评价 ABL “生精补髓、益气养血、强脑安神”的功能及其效应特点。在病证结合动物模型研究的基础上, 构建并优化符合中医药特色且适宜于评价 ABL 药用的多种疾病模型, 如细胞模型、体外模型^[93-94]。同时, 可借鉴类器官、器官芯片^[95]等新技术、新方法, 更加深入地探讨 ABL 的功效及作用

机制。

4.3 面向临床需求, 加强药学研究

4.3.1 构建以临床疗效为导向的质量评价与控制体系 中药方剂是一个复杂化学体系, 生物机体也是一个复杂生命系统。中药制剂治疗疾病的过程是 2 个复杂体系相互作用的过程。中药复方多药味, 多成分及配伍关系导致其作用的多效性, 提示需要根据不同的适应证构建不同的质量控制指标。建议在原有法定质量标准要求下, 探索并增加以临床疗效为导向的质量评价与控制体系。

首先, 系统开展 ABL (包括成品、中间体、组方药材) 的物质基础研究, 全面阐明其化学成分种类及其传递规律; 其次, 基于不同的临床疗效寻找与之对应的质量控制指标, 通过网络药理学、血清药物化学及指纹图谱等基础研究结合实际生产工艺, 确定质量标志物(群)^[96-97]; 最后, 利用多指标同时定量技术对质量标志物进行量化, 构建中药复方制剂功效特异性的质量评价体系。

4.3.2 构建基于全产业链的质量保障体系 ABL 的药味多、来源广, 制备工艺复杂, 每一环节都有可能影响制剂质量和临床疗效。为保证中药制剂质量, 建议构建基于“药材-中间体-成品”全产业链的质量保障体系, 提高原药材质量, 优化药品生产加工技术。

选择优质/道地原药材。原药材的优劣直接影响药品的安全性、有效性。从源头上加强中药材质量管理是保证中药产品质量的关键措施。建议企业按照《中药材生产质量管理规范》的要求, 对原药材的采收(季节)、加工等源头上严格把控药材的质量, 构建有效的中药材供应链协同管理体系。如吉林敖东延边药业股份有限公司选用的鹿茸为梅花鹿茸, 同时自建了梅花鹿养殖基地, 有效地保障了 ABL 鹿茸药材品质保障的需求。

采用过程分析技术, 强化生产过程监控。工艺参数和质量参数在药物制剂过程中起着关键作用, 影响药物质量的稳定性和一致性。确认并控制制剂生产过程的工艺参数和质量参数, 是确保关键质量属性的关键环节之一。吉林敖东延边药业股份有限公司通过开展 ABL 生产过程的全程工艺摸排, 确定其关键质量属性和关键工艺参数, 并基于“质量源于设计”理念与过程分析技术, 对原料、中间体和工艺关键质量属性开展了近红外光谱在线检测系统的构建与应用, 实现了生产过程中质量稳定性与

可靠性评价,保障了终端产品的质量稳定。

构建全产业链追溯体系,持续保障产品质量。建议企业建立中药材、中药饮片、中成药生产流通使用全过程追溯体系,以实现中药材为原料的产品来源可知、去向可追、质量可查、责任可究^[98]。企业可以通过建设标准种植基地,培育优质饮片,从而加强追溯质量管控。如吉林敖东延边药业股份有限公司从源头着手推进淫羊藿、梅花鹿等长白山地区特色药材品种的品质保障,从而提升产品质量的稳定性和可溯性。

加强风险物质控制,减少用药风险。关注内源性风险成分和外源性污染物,内源性风险成分需考虑鹿茸、淫羊藿等药材的激素样作用^[86-87],制何首乌致肝损伤^[85]及辅料中苯甲酸钠、苯甲酸、羟苯乙酯等成分的神经毒性^[88-90];外源性污染主要涉及重金属、二氧化硫、农药残留、溶剂残留等。针对内源性潜在风险成分,必要时可开展临床试验并加强对患者用药的全面跟踪随访;同时开展基于动物模型层面的风险评估与预防措施研究。建议搭建药材及饮片快速检测平台,严格监测农药、重金属、微生物等,强化外源性有毒污染物的控制及风险物质评估。

5 结语与展望

目前,ABL已被临床广泛应用于多种疾病的防治,取得了良好的临床效果,社会经济效益显著。为促进ABL的进一步发展,建议持续开展临床试验,精准定位其临床适应证与适宜人群,为个体化用药提供更科学、准确的指导。深入开展中医药防治神经系统疾病相关基础研究,拓展ABL的新适应证,明晰其药效特点与作用机制。加强质量控制和标准化研究,确保药物安全有效、质量稳定可控,促进其优质优价。积极推广ABL的国内外市场,积极参与制定国际标准与规范,推动中医药的现代化与国际化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 935.
- [2] Dopheide J A. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy [J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- [3] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 146.
- [4] 丛刘春. 安神补脑液治疗中老年失眠疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(18): 102-103.
- [5] 仝倩. 安神补脑颗粒合并氟伏沙明治疗失眠症临床观察 [J]. *中国社区医师*, 2014, 30(36): 125.
- [6] Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: A review [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(6): 1017-1024.
- [7] Cardinali D P, Srinivasan V, Brzezinski A, et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression [J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(4): 365-375.
- [8] 李理. 安神补脑液治疗老年人失眠症的有效性及其安全性 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2021, 8(9): 1560-1562.
- [9] 魏海峰, 叶翠飞, 吴燕川, 等. 安神补脑液对睡眠剥夺大鼠脑内诱导型一氧化氮合酶及褪黑素的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2007, 18(5): 369-371.
- [10] 王冰梅, 于江波, 王永彬, 等. 安神补脑软胶囊对老年失眠模型大鼠下丘脑 5-羟色胺 1a、5-羟色胺 2a、 γ -氨基丁酸表达量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4784-4786.
- [11] Good C H, Brager A J, Capaldi V F, et al. Sleep in the United States military [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 176-191.
- [12] 梁学军, 甘景梨, 高存友, 等. 安神补脑液配合太极拳训练对军人失眠症患者的临床疗效 [J]. *解放军药学学报*, 2013, 29(6): 575-577.
- [13] 吴雪芬, 郑雪娜, 郭鑫, 等. 针灸干预HPA轴相关激素改善睡眠的研究进展 [J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(8): 69-71.
- [14] Vgontzas A N, Fernandez-Mendoza J, Lenker K P, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to exogenous corticotropin-releasing hormone (CRH) is attenuated in men with chronic insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(3): e13526.
- [15] 王琦伟, 许文杰, 许春立, 等. 安神补脑液对抑郁症睡眠障碍大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的影响 [J]. *实验动物科学*, 2020, 37(5): 50-56.
- [16] 罗翔丹, 潘风光, 张铁华, 等. 鹿茸多肽对小鼠耐缺氧和抗疲劳能力的影响 [J]. *食品科学*, 2008, 29(4): 386-388.
- [17] Chi A P, Shen Z M, Zhu W F, et al. Characterization of a protein-bound polysaccharide from *Herba Epimedii* and its metabolic mechanism in chronic fatigue syndrome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203: 241-251.
- [18] Jiang J G, Huang X J, Chen J, et al. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from *Semen Ziziphus jujube* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(4): 310-320.
- [19] Lu Q D, Zhang X Y, Wang Y H, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal

- outcomes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 58: 101436.
- [20] 欧丽娜, 张建军, 王林元, 等. 具有雌激素样作用的补肾阳药对脂代谢的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8): 371-374.
- [21] Kang H K, Lee S B, Kwon H, *et al.* Peripubertal administration of icariin and icaritin advances pubertal development in female rats [J]. *Biomol Ther*, 2012, 20(2): 189-195.
- [22] 李莉. 安神补脑液对改善初产妇睡眠与分娩质量的作用 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2021, 8(2): 278-279.
- [23] 李赐林, 宋效成. 安神补脑液联合舒乐安定治疗老年失眠症的疗效 [J]. *实用临床医学*, 2015, 16(8): 9-10.
- [24] 杨劲松, 赵施竹. 安神补脑口服液联合佐匹克隆治疗睡眠障碍对照观察 [J]. *中国医药导报*, 2008, 5(18): 73-74.
- [25] 周昕, 陈姣红, 袁星. 神经衰弱的发病因素及心理护理效果的研究 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(29): 182-184.
- [26] 庄庭怡. 安神补脑液联合帕罗西汀治疗神经衰弱的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(2): 337-340.
- [27] 肖艳杰. 中西医结合治疗神经衰弱患者的效果 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(27): 176.
- [28] 曾庆忠, 蒲小平. 安神补脑液含药血清对咖啡因致PC12 细胞损伤的神经保护作用 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(18): 1473-1476.
- [29] 李强. 安神补脑液联合帕罗西汀用于神经衰弱的临床研究 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2021, 8(10): 1681-1683.
- [30] 秦峰, 李发志, 王娅. 安神补脑液联合谷维素治疗神经衰弱疗效及对患者生活质量影响 [J]. *贵州医药*, 2020, 44(4): 600-602.
- [31] 张秋娅. 安神补脑液联合运动疗法治疗神经衰弱的疗效分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(2): 251.
- [32] 张园园, 丁惠玲, 魏淑相, 等. 情志学说的历史与临床应用 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(26): 28-31.
- [33] 李金霞, 陈芸, 周小青, 等. 中医情志疾病的定性与定量 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6): 2941-2943.
- [34] 陈春棉, 蔡子耀, 金玉莲, 等. 中医健康状态辨识的中医情志疾病管理理念研究 [J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(3): 156-157.
- [35] 隋兵, 赵麟萱, 丁晶鑫, 等. 中药复方治疗情志疾病的研究进展 [J]. *质量探索*, 2016, 13(5): 38-39.
- [36] 李文, 王军. 安神补脑液联合帕罗西汀治疗冠心病经皮冠状动脉介入术后抑郁的效果及对生活质量的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(4): 18-20.
- [37] 李明振, 张敏. 阿米替林联合安神补脑液治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. *中国医学创新*, 2011, 8(11): 147-148.
- [38] Hu Y, Zhao M, Zhao T, *et al.* The protective effect of pilosae antler peptide on CUMS-induced depression through AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 815413.
- [39] Cao L H, Qiao J Y, Huang H Y, *et al.* PI3K-Akt signaling activation and icariin: The potential effects on the perimenopausal depression-like rat model [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3700.
- [40] 刘运琴, 戢汉斌, 肖文昊, 等. 淫羊藿苷通过调控中枢CRF 和HPA 轴影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(9): 1453-1457.
- [41] Zhang B, Wang G Q, He J Y, *et al.* Icariin attenuates neuroinflammation and exerts dopamine neuroprotection via an Nrf2-dependent manner [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 92.
- [42] 王君明, 余新梅, 申玲玲, 等. 制何首乌提取物抗抑郁作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6): 1327-1329.
- [43] Wang W X, Hu X Y, Zhao Z Y, *et al.* Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [44] Su Q, Tao W W, Huang H, *et al.* Protective effect of liquiritigenin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 131-136.
- [45] 王成果, 王凌波. 运用“方-病-人”诊疗模式治疗考前紧张综合症的体会 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(13): 69-71.
- [46] 黄琳. 中学生考前综合症的中医辨证论治 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2000, 22(2): 38-39.
- [47] 蔡光先, 胡方林, 肖子曾. 中医药对考前紧张综合症的辨证防治 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(8): 1718-1720.
- [48] 张建芳, 严宇仙. 安神补脑液治疗考前紧张综合征 80 例临床观察 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(3): 300.
- [49] 孙丽, 刘卫红. 安神补脑液对脑疲劳伴记忆力下降患者的临床疗效观察 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(8): 1312-1314.
- [50] Wang X L, Kooijman S, Gao Y Q, *et al.* Microglia-specific knock-down of Bmal1 improves memory and protects mice from high fat diet-induced obesity [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6336-6349.
- [51] 李生菊. 老年性痴呆患者单胺类神经递质水平及与记忆力的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1374-1375.
- [52] 魏海峰, 叶翠飞, 李春阳, 等. 安神补脑液对睡眠剥夺模型大鼠学习记忆及脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(11):

- 1230-1233.
- [53] 温富春, 许家洁, 王玉红, 等. 安神补脑液对未成年小鼠学习记忆功能及脑内单胺类神经递质含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 46-48.
- [54] 温富春, 许家洁, 王玉红, 等. 安神补脑液对小鼠学习记忆能力及脑内蛋白质合成的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(8): 30-31.
- [55] 李亚芳. 中西医结合治疗慢性三叉神经性头痛的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(32): 181.
- [56] 沈阳, 陈晔, 孙雅, 等. 安神补脑液联合乙酰谷酰胺治疗职业性慢性轻度二硫化碳中毒类神经症疗效观察 [J]. 职业卫生与应急救援, 2019, 37(6): 559-561.
- [57] 何劲松, 朱迎春. 安神补脑液配合针灸治疗脾胃虚寒型胃脘痛患者的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(6): 125-127.
- [58] 常乙玲. 何首乌饮片及其制剂所致肝损伤不良反应分析 [J]. 中国药业, 2017, 26(3): 74-77.
- [59] 程遥, 王景红, 夏坤, 等. 656例药物性肝损伤病例的回顾性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 885-888.
- [60] 张海晶, 孙桂波, 陈荣昌, 等. 安神补脑液对大鼠长期毒性的观察 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(2): 147-152.
- [61] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订《安神补脑制剂说明书》的公告 (2021年第66号) [EB/OL]. (2021-05-12). [2024-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxhdgg/20210512104839116.html>
- [62] 王奕博, 黄特辉, 许婉琦, 等. 花鹿茸与马鹿茸的生物活性与应用比较研究 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(8): 1062-1066.
- [63] 刘松鑫, 宫瑞泽, 陆雨顺, 等. 不同品种、规格鹿茸的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 806-811.
- [64] 王宝全, 赵庆华, 刘忠良, 等. 不同厂家安神补脑液中淫羊藿苷含量考察 [J]. 实用医药杂志, 2011, 28(2): 140-141.
- [65] 王雪婷, 杨建波, 高慧宇, 等. HPLC法测定不同产地生何首乌和不同炮制工艺制首乌中顺(反)式二苯乙烯苷含量 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 383-387.
- [66] 农凤鸣, 陈松, 陆广马, 等. HPLC法测定安神补脑液中2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D葡萄糖苷的含量 [J]. 中国药师, 2014, 17(1): 90-92.
- [67] 张婷, 彭红, 肖飞, 等. 药用辅料与药物活性成分相互作用及其分析技术研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 322-328.
- [68] 刘兴兰, 张向崇, 兰俊. 药用玻璃包装容器相容性试验中硅、硼迁移量测定的研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 2024-2027.
- [69] 韩程佳, 刘浩, 王彦, 等. 药用丁基胶塞与注射用氨曲南相容性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1624-1630.
- [70] 许招懂, 吴清和, 蒋莉娟, 等. 膜滤工艺对安神补脑液药效的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 495-497.
- [71] 黎志坚, 徐娟, 翟小玲, 等. 膜分离技术在安神补脑液生产工艺中的应用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(6): 656-659.
- [72] 梁甜, 孙桂波, 孟祥宝, 等. 过膜前后安神补脑液对镇静安神作用的影响 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(6): 1189-1192.
- [73] 邢娜, 于英莉, 舒尊鹏, 等. 安神补脑液过膜前与过膜后对记忆障碍和方向辨别障碍的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2529-2531.
- [74] 周颖. 安神补脑液制备工艺优化研究 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(10): 48-49.
- [75] 刘震远, 邵明杰, 窦希波, 等. 基于RSM-BBD的安神补脑液醇沉工艺优化及稳定性研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(2): 62-68.
- [76] 李航, 胡蝶, 张辉, 等. UFLC测定安神补脑液中次黄嘌呤的含量 [J]. 中国现代中药, 2011, 13(12): 39-40.
- [77] 夏清荣. HPLC测定安神补脑液中甘草酸的含量 [J]. 安徽医药, 2008, 12(7): 605-606.
- [78] 罗淑萍, 郭炎荣, 杨青. SPE-HPLC法同时测定安神补脑液中二苯乙烯苷和淫羊藿苷的含量 [J]. 中国药师, 2013, 16(10): 1493-1494.
- [79] 周娟娟, 吴嫣艳, 冯有龙. 安神补脑液中维生素B₁药典测定方法改进 [J]. 中国药品标准, 2019, 20(5): 413-416.
- [80] 王隶书, 程东岩, 高军, 等. 安神补脑液质量标准的提高 [J]. 中国药师, 2018, 21(11): 2056-2059.
- [81] 程素盼, 张敏敏, 梁琰, 等. HPLC-DAD-ESI-TOF/MS法分析安神补脑液中化学成分 [J]. 中成药, 2019, 41(4): 743-748.
- [82] 黎玉翠, 李卓明, 李明, 等. pH对安神补脑液稳定性影响的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 198-202.
- [83] 李启彬, 吴军红. 原子吸收法测定安神补脑液中砷和铅的含量 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21(9): 477-478.
- [84] 陈灵君, 王发英, 王伟影. HPLC法测定安神补脑液中防腐剂的含量 [J]. 中国药房, 2017, 28(33): 4722-4724.
- [85] 倪建腾, 马致洁, 定瑶, 等. 何首乌饮片及其制剂所致肝损伤不良反应的文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(4): 483-486.
- [86] 张磊, 王岚, 吴瑕, 等. 淫羊藿总黄酮对不同性别大鼠性器官及相关激素的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009,

- 25(1): 31-33.
- [87] 权石范, 张秀莲, 常忠娟. 梅花鹿三种茸片和鹿角盘性激素含量测定 [J]. 特产研究, 2014, 36(1): 10-11.
- [88] 崔明, 王欣婷, 孙婷, 等. 苯甲酸与山梨酸的危害及检测方法 [J]. 品牌与标准化, 2015(9): 51-53.
- [89] Tsay H J, Wang Y H, Chen W L, *et al.* Treatment with sodium benzoate leads to malformation of zebrafish larvae [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2007, 29(5): 562-569.
- [90] 梁川. 苯甲酸钠对大鼠神经系统损伤的影响 [J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(9): 3810-3814.
- [91] 刘雅娟, 刘鑫. 40份药品说明书中含醇辅料标注情况与安全性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(9): 1001-1004.
- [92] 罗国安, 王义明. 整体系统医药学探索 [M]. 北京: 科学出版社, 2020.
- [93] Guttikonda S R, Sikkema L, Tchieu J, *et al.* Fully defined human pluripotent stem cell-derived microglia and tri-culture system model C3 production in Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 343-354.
- [94] 王南卜, 王昊宇, 张荣华. 淫羊藿苷联合 β -细辛醚对 AD 细胞模型的作用及对 PS1 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2180-2183.
- [95] Mittal R, Woo F W, Castro C S, *et al.* Organ-on-chip models: Implications in drug discovery and clinical applications [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8352-8380.
- [96] 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.
- [97] He J, Feng X C, Wang K, *et al.* Discovery and identification of quality markers of Chinese medicine based on pharmacokinetic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 182-186.
- [98] 肖勇, 沈绍武. 基于区块链的中药材供应追溯体系构建研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 181-183.

[责任编辑 赵慧亮]