

基于方证代谢组学的泽泻汤治疗眩晕症的药效物质基础研究

康舒宇¹, 解 瑶¹, 许田甜¹, 李 丹², 郭 勇², 闫广利¹, 王喜军^{1*}

1. 黑龙江中医药大学, 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040
2. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430

摘要: **目的** 基于方证代谢组学的研究策略, 探讨泽泻汤对眩晕症的治疗作用及机制, 阐释泽泻汤治疗眩晕症的药效物质基础。**方法** 基于眩晕症膜迷路积水豚鼠模型, 寻找模型生物标记物及相关代谢通路, 从代谢组学角度评价泽泻汤对眩晕症的治疗作用及其机制; 在泽泻汤有效状态下, 构建泽泻汤体内显效成分与内源性生物标记物的网络关系, 揭示泽泻汤治疗眩晕症的药效物质基础。**结果** 发现 33 个眩晕症膜迷路积水豚鼠模型生物标记物, 其中 14 个生物标记物轨迹经泽泻汤治疗后显著回调, 在代谢组学层面证明泽泻汤对眩晕症的治疗作用; 筛选出 33 个以原型入血的血中移行成分, 挖掘 6 个泽泻汤体内显效成分与眩晕症膜迷路积水豚鼠模型生物标记物高度关联的化合物作为泽泻汤治疗眩晕症的主要药效物质基础。**结论** 确定泽泻萜醇 F、alisolide、泽泻醇 C、白术内酯III、13,17-环氧泽泻醇 A 和泽泻醇 P 为泽泻汤治疗眩晕症的主要药效物质基础, 初步阐明泽泻汤治疗眩晕症的作用机制, 为泽泻汤复方制剂的新药开发奠定理论依据。

关键词: 方证代谢组学; 泽泻汤; 眩晕症; 膜迷路积水; 药效物质基础; 泽泻萜醇 F; alisolide; 泽泻醇 C; 白术内酯III; 13,17-环氧泽泻醇 A; 泽泻醇 P

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)08-2687-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.006

Research on effective constituents of Zexie Tang in treating vertigo based on chinmedomics

KANG Shuyu¹, XIE Yao¹, XU Tiantian¹, LI Dan², GUO Yong², YAN Guangli¹, WANG Xijun¹

1. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classical Formula and Modern Chinese Medicines, National Chinmedomics Research Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China

Abstract: Objective This study was designed to explore the therapeutic effects and underlying mechanisms of Zexie Tang on vertigo through Chinmedomics, with the aim of elucidating its effective constituents. **Methods** Based on a guinea pig model of vertigo with endolymphatic hydrops, biomarkers and associated metabolic pathways were identified. This enables an evaluation of the therapeutic effects and mechanisms of Zexie Tang from a metabolomic perspective. Under the effective state of Zexie Tang, a network relationship between the constituents absorbed into blood and endogenous biomarkers was constructed to reveal the effective constituents for its treatment. **Results** Thirty-three biomarkers were found in endolymphatic hydrops model. Among them, 14 biomarkers were significantly reversed after treatment with Zexie Tang, thus substantiating its therapeutic efficacy from a metabolomic perspective. Furthermore, 33 prototype constituents of Zexie Tang *in vivo* were screened, and six compounds with a high correlation between endolymphatic hydrops biomarkers and constituents absorbed into blood after oral administration of Zexie Tang were identified as the main effective constituents for the treatment of vertigo. **Conclusion** This investigation identifies orientalol F, alisolide, alisol C, atractylenolide III, 13,17-epoxy alisol A and alisol P as the main effective constituents for treating vertigo. The mechanism was initially clarified, laying a theoretical foundation for the development of new drugs from the Zexie Tang preparation.

Key words: chinmedomics; Zexie Tang; vertigo; endolymphatic hydrops; effective constituents; orientalol F; alisolide; alisol C;

收稿日期: 2025-02-26

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2022106061)

作者简介: 康舒宇, 助理研究员, 从事中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究。E-mail: 835437234@qq.com

*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 从事中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

atractylenolide III; 13,17-epoxy alisol A; alisol P

泽泻汤(Zexie Tang, ZXT)出自东汉张仲景所著《金匱要略》卷中痰饮咳嗽病脉证并治第十二,是国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》第 20 首方剂。原文记载:“心下有支饮,其人苦冒眩,泽泻汤主之。泽泻五两,白术二两。右二味,以水二升,煮取一升,分温再服”。该方由泽泻与白术两味中药配伍而成,泽泻利水消饮,引浊阴下行;白术健脾制水,使饮邪不生,两药合用,使浊阴下走,不再上冒清阳,新饮绝源而升降复常,浊阴已降,清阳上达,冒眩得止^[1],主治水饮上犯之眩晕。症见头目眩晕、胸中痞满、咳逆倚息、舌质淡胖、苔白滑、脉沉弦^[2]。现代临床中用于治疗梅尼埃病^[3]、颈性眩晕^[4]、高血压^[5]等多种眩晕症,实验研究表明泽泻汤还具有调血脂、抗炎、抗氧化等药理作用^[6-7],可以用于多种代谢类疾病^[8],具有临床应用广泛、疗效显著,且不良反应率低等特点。长久以来,关于泽泻汤研究多集中在临床应用和药理作用方面,机制及药效物质基础等深入研究却鲜少报道,严重影响泽泻汤复方制剂的发展与成熟。

梅尼埃病是以膜迷路积水(endolymphatic hydrops, EH)为基本病理改变的周围性眩晕症,主要临床表现为反复发作的旋转性眩晕、波动性听力下降、耳鸣和耳闷胀感^[9]。根据其临床特点,属于中医眩晕范畴,证由痰饮、支饮所致^[10],与泽泻汤主治证具有高度相关性。因此,以泽泻汤主治证为切入点,开展泽泻汤治疗梅尼埃病的药效物质基础研究不仅能为泽泻汤及其复方制剂质量评价体系的建立提供依据,同时也为泽泻汤治疗眩晕症的机制研究奠定基础。

本研究以方证代谢组学为核心研究策略^[11],结合 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术,采用醋酸去氨加压素(desmopressin acetate, DDAVP)诱导的眩晕症 EH 豚鼠模型,表征模型的代谢轮廓、生物标记物及相关代谢通路,从代谢组学角度阐释泽泻汤对眩晕症的治疗作用;并在泽泻汤有效状态下,利用血清药物化学方法寻找泽泻汤的血中移行成分,构建泽泻汤体内显效成分与内源性生物标记物的网络关系,从而确定泽泻汤治疗眩晕症的药效物质基础。

1 材料

1.1 药品与试剂

泽泻饮片(批号 17092512,四川彭山);白术饮片(批号 17112111,河北安国)由神威药业集团

有限公司提供,经黑龙江中医药大学王喜军教授鉴定为泽泻科植物泽泻 *Alisma plantago-aquatica* Linn. 的干燥块茎和菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎。对照品 23-乙酰泽泻醇 B 和白术内酯 III 购于中国食品药品检定研究院,批号分别为 111846-201705(质量分数 99.70%, 20 mg)、111978-201501(质量分数 99.90%, 20 mg)。

DDAVP,批号 P17318A,弥凝®辉凌(瑞士)制药有限公司;氢氯噻嗪(批号 1803006,天津力生制药股份有限公司);生理盐水(哈尔滨三联药业有限公司);戊巴比妥钠粉末(上海化学试剂采购供应站);亮氨酸脑啡肽(Sigma 公司);色谱级甲醇、乙腈(美国 Thermo Fisher 公司);色谱级甲酸(天津科密欧化学试剂有限公司);实验所用其他试剂均为分析级。

1.2 仪器

C21-RT2148 型电磁炉(美的集团股份有限公司);GL1914B 304 型不锈钢锅(爱仕达集团有限公司);MODULYO 型冷冻干燥机(美国 Thermo Fisher 公司);PB1501-N 型电子分析天平[中国梅特勒·托利多仪器(上海)有限公司];Acquity™ UPLC 液相色谱仪(二元溶剂管理器-样品管理器-色谱柱管理器与柱温箱,美国 Waters 公司);SYNAPT™ G2-Si 四极杆-飞行时间质谱仪(电喷雾离子源-正负离子 MS^E 模式,美国 Waters 公司);MassLynx V4.1 工作站(美国 Waters 公司);UNIFI^R 科学信息系统平台(美国 Waters 公司);Progenesis^R QI 2.0 LC/MS 数据分析软件(美国 Waters 公司);Unique-R20 多功能超纯水系统(厦门锐思捷水纯化技术有限公司);Image-pro plus 6.0 图像采集分析系统(美国 Media Cybernetics 图像技术公司);Oasis HLB 型固相萃取小柱(3cc 60mg,美国 Waters 公司);SIGMA 3-18K 台式高速冷冻离心机(德国 Sigma 公司);MS 3 digital 旋涡混匀器(德国 IKA 公司)。

1.3 实验动物

40 只清洁级健康雄性白色红目豚鼠,体质量(280±20)g,由哈尔滨华兴家兔养殖基地提供,动物许可证号:SCXK(黑)2015-003;动物实验伦理批准文号 2019051501。所有豚鼠饲养于温度(25±2)℃,湿度(50±10)%,光照/黑暗周期 12 h 环境下;经耳镜检查确定活动敏捷,双外耳道、鼓膜正常,耳廓反射灵敏。

2 方法

2.1 泽泻汤冻干粉制备

取日用剂量泽泻汤组方饮片泽泻 69.0 g、白术 27.6 g，加水 400 mL，浸泡 30 min，武火煮沸，转为文火保持微沸煎煮 25 min，趁热滤过，滤液冷冻干燥，得到棕黄色蜂窝鳞片状固体，即为泽泻汤冻干粉，出膏率为 $(15.15 \pm 0.21)\%$ 。采用 HPLC 法测定 23-乙酰泽泻醇 B 的质量分数为 $(0.0580 \pm 0.0020)\%$ ，白术内酯 III 的质量分数为 $(0.0350 \pm 0.0010)\%$ 。

2.2 动物分组与模型复制

所有豚鼠按照体质量随机分为对照组、模型组、泽泻汤治疗组、阳性对照组，每组各 10 只，实验前适应环境 1 周。参照苑述刚等^[12]优化的 EH 豚鼠模型制备方法进行模型复制，模型组、泽泻汤组和阳性药对照组豚鼠连续 1 周每日 9:00 时 ip 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 DDAVP，然后剂量加大为 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 继续 ip 3 d 进行造模。对照组豚鼠 ip 等量的生理盐水。

2.3 给药

模型复制成功后进行给药治疗，泽泻汤治疗组豚鼠连续 7 d ig 给予 ZXT，每日 1 次，给药剂量为人体临床 4 倍剂量 (38.64 g/kg)；阳性药对照组豚鼠给予 10 mL/kg 氢氯噻嗪混悬液 (5 mg/kg)；对照组和模型组豚鼠给予等量的蒸馏水。

2.4 生物样品采集与制备

2.4.1 尿液样品采集与制备 收集模型复制第 0、10 天及给药第 7 天各组豚鼠夜间 12 h 尿液，4 $^{\circ}\text{C}$ 、13 000 r/min 离心 15 min，取上清液 500 μL ，加入 500 μL 蒸馏水，涡旋 1 min 混合均匀，过 0.22 μm 滤膜后置于进样杯中，进行代谢组学分析。

2.4.2 血清样品采集与制备 各组豚鼠末次给药前禁食 12 h (自由饮水)，3%戊巴比妥钠麻醉后，收集给药 60 min 的肝门静脉血液，静置 30 min 后，离心 (4 $^{\circ}\text{C}$ ，4 000 r/min，10 min)，取血清，进行血清药物化学分析。

2.4.3 耳蜗样品采集 各组豚鼠收集血液后，分别迅速通过生理盐水、10%中性福尔马林固定液灌注，采集耳蜗样品，经固定、脱钙、包埋、切片、染色，进行组织病理学研究。

2.4.4 泽泻汤体内成分分析样品的制备 取空白/含药血清 2 mL，加入 80 μL 磷酸涡旋 30 s 使混合均匀后，上样到已活化好的 Oasis HLB 型固相萃取柱中，使缓慢通过柱后，先用 2 mL 超纯水洗柱，然后用 2 mL 甲醇洗脱，收集洗脱液，减压蒸干

(37 $^{\circ}\text{C}$ ，1 300 r/min)，残渣加入 200 μL 甲醇超声 5 min 复溶，离心 (13 000 r/min，4 $^{\circ}\text{C}$ ，10 min) 取上清液，进行体内成分分析。

2.5 行为学评价方法

每日观察各组豚鼠自发活动、步态、眼球转动、听觉反应以及饮食饮水量等行为学变化。

2.6 组织病理学研究方法

采用光学显微镜观察各组豚鼠耳蜗的组织病理学变化，并应用图像采集分析系统计算蜗管 (scala media, SM) 横截面积与总面积 (蜗管、前庭阶横截面积之和) 的比值，评价 EH 的程度。在光学显微镜下，轻度 EH: SM 面积占总面积的 1/3~1/2；中度 EH: SM 面积占总面积的 1/2~2/3；重度 EH: SM 面积占总面积的 2/3 以上。

2.7 泽泻汤体内化学成分数据采集与分析方法

色谱分析条件：色谱柱采用 Waters Acquity UPLCTM HSS T3 柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm，1.8 μm)，柱温设为 40 $^{\circ}\text{C}$ ；样品仓温度为 4 $^{\circ}\text{C}$ ；体积流量 0.4 mL/min；进样体积为 2 μL ；梯度洗脱程序为流动相 A (0.1%甲酸-乙腈)-流动相 B (0.1%甲酸-水)，0~1.50 min，1% A；1.50~3.00 min，1%~10% A；3.00~10.00 min，10%~34% A；10.00~12.00 min，34%~35% A；12.00~18.00 min，35%~58% A；18.00~25.00 min，58%~99% A。色谱仪流出液不经分流直接注入质谱仪中进行正、负离子 MS^E 模式全扫描分析。质谱分析条件：毛细管电压为 2.5 kV；离子源温度设为 110 $^{\circ}\text{C}$ ；样品锥孔电压为 20 V；离子源补偿电压为 80 V；脱溶剂气温度设为 350 $^{\circ}\text{C}$ ；锥孔气流量为 50 L/h；脱溶剂气流量为 800 L/h；高碰撞能范围设置为 10~30 V；扫描范围为 m/z 50~1 500，扫描时间为 0.2 s；采用 Lockspray 校正系统进行在线质量校正。

采用直观比较分析法，结合 UNIFI 科学信息系统平台，将泽泻汤体外数据作为参照，直接提取含药血清中相同保留时间的泽泻汤原型成分，选择泽泻汤治疗组 (含药血清) 中含有而模型组 (空白血清) 中没有的离子作为潜在的泽泻汤入血成分。对比 MS^E 模式下高低碰撞能获得的准分子离子峰和裂解碎片信息进行结构鉴定，确定入血成分信息。

2.8 代谢组学数据采集与分析方法

色谱分析条件：色谱柱采用 Waters Acquity UPLCTM HSS T3 Column (100 mm $\times$ 2.1 mm，1.8 μm)，柱温设为 40 $^{\circ}\text{C}$ ；样品仓温度为 10 $^{\circ}\text{C}$ ；体积

流量 0.4 mL/min; 进样体积为 2 μ L; 流动相 A (0.1% 甲酸-乙腈)-流动相 B (0.1% 甲酸-水), 梯度洗脱: 0~0.50 min, 1% A; 0.50~1.00 min, 1%~21% A; 1.00~5.50 min, 21%~32% A; 5.50~7.50 min, 32%~40% A; 7.50~10.00 min, 40%~48% A; 10.00~12.00 min, 48%~99% A。色谱仪流出液不经分流直接注入质谱仪中进行正、负离子双模式全扫描分析。质谱分析条件: 离子源温度设为 110 $^{\circ}$ C; 脱溶剂气温度设为 350 $^{\circ}$ C; 锥孔反吹气流量为 50 L/h; 脱溶剂气流量为 700 L/h; 正离子扫描模式下, 锥孔电压为 35 V, 毛细管电压为 2.8 kV, 提取锥孔电压为 3.5 V; 负离子扫描模式下, 锥孔电压为 35 V, 毛细管电压为 2.6 kV, 提取锥孔电压为 3.0 V; 扫描范围为 m/z 50~1 200, 扫描时间为 0.2 s; 采用 Lockspray 校正系统进行在线质量校正。

将采集到的代谢组学原始数据导入到 Progenesis[®] QI 软件中, 进行峰对齐、匹配、提取、归一化, 获得离子保留时间-质荷比-特征强度的二维数据, 进而利用 EZinfo 3.0 软件模块进行多元统计分析, 以投影重要性变量 (variable importance in projection, VIP) 值 >1 且组间含量变化 $P < 0.05$ 作为筛选条件, 确定潜在生物标记物。通过人类代谢产物数据库 (Human Metabolome Database, HMDB) 及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 等代谢组学数据库, 利用 MassLynx 中 MassFragment 模块, 结合 MS/MS 数据信息来确定标记物的化学结构。

2.9 药效物质基础分析方法

以 EH 生物标记物为研究对象, 提取经 Progenesis QI 软件标准化处理后的相对峰强度作为相对含量, 计算泽泻汤组与模型组的含量差值; 以泽泻汤入血成分的相对峰面积计算每个成分在每只豚鼠血液中的相对含量。将生物标记物含量变化矩阵信息和泽泻汤血中移行成分群导入到利用 Pearson 相关系数建立的数学模型 PCMS 中, 设定相关系数 ($r_1=0.55$, $r_2=0.6$), 认为 $0.55 < |r| \leq 1$ 显著相关, 从而得到入血成分与生物标记物的热图; 当入血成分与生物标记物相关个数达到 6 个及以上, 认为该成分与 EH 生物标记物高度相关成分, 进而确定泽泻汤治疗眩晕症的潜在药效物质基础。

3 结果

3.1 行为学和组织病理学结果

3.1.1 行为学结果 空白对照组豚鼠自发活动正

常, 步态平稳、眼球转动灵活, 听觉反应灵敏。模型组中大部分豚鼠蜷缩少动, 步态缓慢且不稳, 听觉反应迟钝, 眼球转动正常, 饮食饮水量下降。泽泻汤组随着治疗时间增加, 大部分豚鼠自发活动恢复, 步态平稳, 眼球和听觉反应正常。阳性对照组经治疗后部分鼠仍表现为自发活动减少, 步态不稳, 听觉反应迟钝; 部分鼠自发活动恢复正常, 步态平稳, 眼球和听觉反应正常。

3.1.2 组织病理学结果 如图 1 所示, 治疗 7 d 后, 对照组豚鼠的前庭膜 (reissner's membrane, RM) 无膨隆, 前庭阶 (scala vestibuli, SV)、蜗管 (scala media, SM) 等结构无异常, 且各鼠耳蜗均无膜迷路积水, 耳蜗 SM 面积与总面积比值为 $0.307 0 \pm 0.026 4$ ($n=10$)。模型组豚鼠出现不同程度的膜迷路积水, 表现为 RM 膨向 SV 现象, 严重者 RM 破裂; 与对照组比较, 模型组豚鼠的耳蜗 SM 面积与总面积比值为 $0.517 7 \pm 0.159 9$ ($n=9$), 积水程度具有极显著性差异 ($P < 0.01$)。行为学与组织病理学结果表明模型复制成功。与模型组比较, 泽泻汤治疗组豚鼠膜迷路积水状态明显缓解, 耳蜗 SM 面积与总面积比值为 $0.339 6 \pm 0.046 8$ ($n=10$), 积水程度具有极显著性差异 ($P < 0.01$); 阳性药对照组豚鼠膜迷路积水状态缓解, 耳蜗 SM 面积与总面积比值为 $0.373 1 \pm 0.086 5$

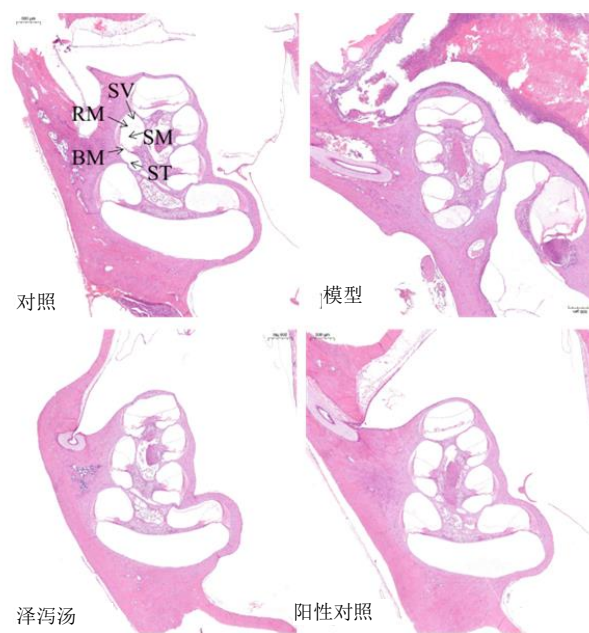


图 1 各组豚鼠耳蜗 HE 染色结果 (×20)

Fig. 1 HE staining of cochlea of guinea pigs in each group after 7 days of treatment (×20)

($n=9$), 积水程度具有显著性差异 ($P<0.05$)。

3.2 代谢组学研究

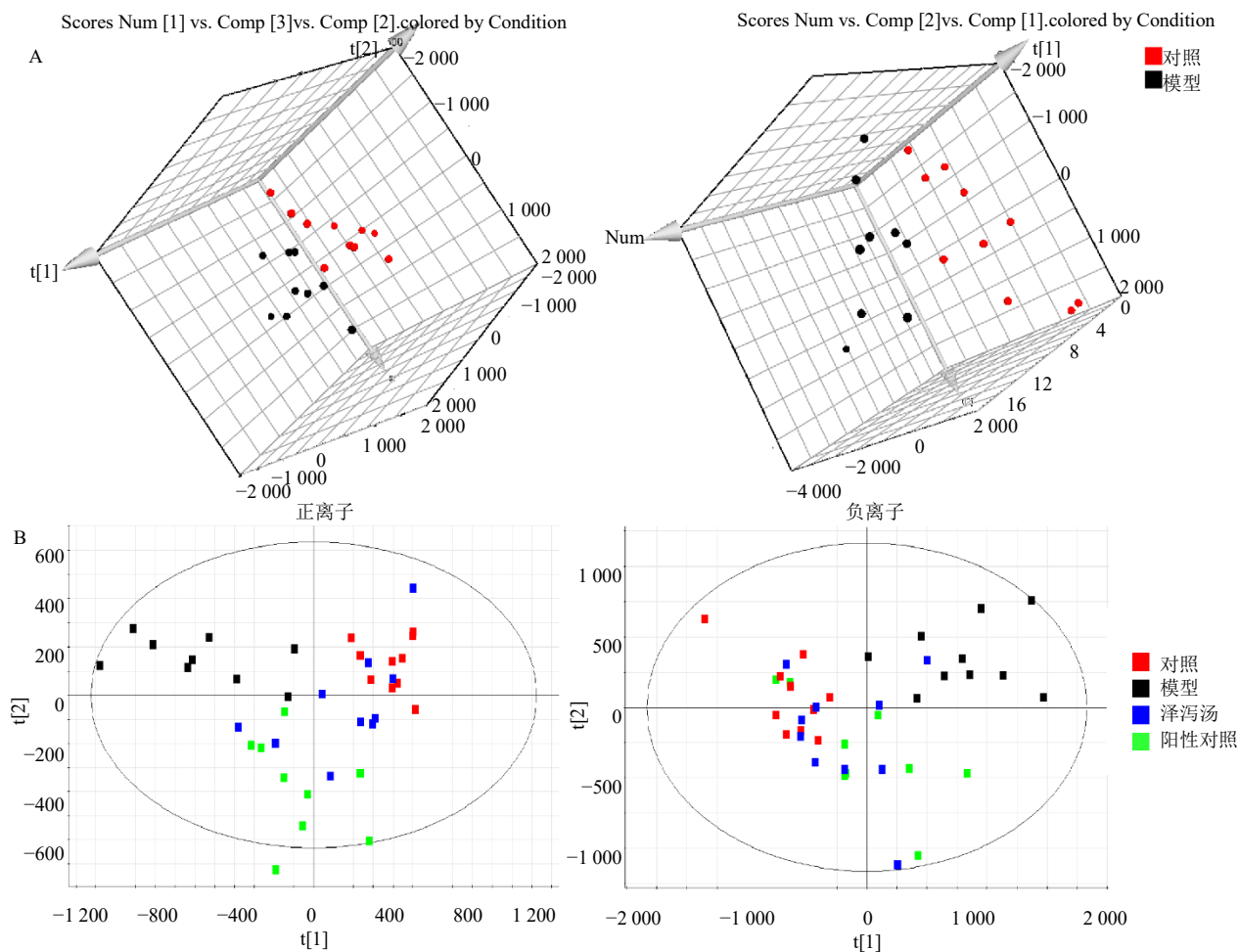
模型复制成功后, 对对照组和模型组豚鼠尿液进行代谢轮廓分析, 发现模型组豚鼠的尿液代谢轮廓在 DDAVP 的诱导下发生明显变化 (图 2-A)。通过 MS/MS 数据信息结合代谢组学数据库, 最终共鉴定出 33 个 EH 潜在生物标记物, 其中正离子模式下 18 个, 负离子模式下 15 个 (表 1)。主要涉及 6 条代谢通路, 包括视黄酸代谢、苯丙氨酸代谢、甾体激素生物合成、戊糖和葡萄糖醛酸转换、柠檬酸循环 (三羧酸循环) 和花生四烯酸代谢。

治疗 7 d, 模型组与对照组仍明显分离, 泽泻汤组与阳性对照组明显趋向对照组, 且与模型组之间存在较大分离, 显示出泽泻汤与阳性药具有改善 EH 病理状态的作用, 其中泽泻汤治疗组豚鼠的尿

液代谢轨迹变化更趋近空白对照组 (图 2-B)。根据模型生物标记物含量变化趋势, 发现泽泻汤能够回调 19 个生物标记物, 其中 14 个具有统计学意义, 分别为邻-羟基苯乙酸、苯丙酮酸、氢化肉桂酸、苯乳酸、3-吡啶羧酸葡萄糖苷酸、6-脱氢睾酮葡萄糖苷酸、丙氨酰-亮氨酸、7 α -羟基脱氢表雄甾酮、雄烯二酮、柠檬酸、2'-脱氧鸟苷 5'-单磷酸、 N_2 -甲基鸟嘌呤、烟酸 D -核糖核苷、4-氧-视黄酸 (图 3)。表明泽泻汤对眩晕症 EH 生物标记物具有显著的调节作用, 主要通过调节苯丙氨酸代谢、甾体激素生物合成、戊糖和葡萄糖醛酸生物合成的异常扰动而发挥治疗作用 (图 4)。泽泻汤治疗 EH 豚鼠模型的主要代谢网络图见图 5。

3.3 体内显效成分鉴定

基于直观比较分析法共确认 EH 豚鼠口服泽泻



A-对照组及模型组豚鼠尿液代谢轮廓 3D-Score plot 图 (PCA); B-治疗第 7 天, 各组豚鼠尿液代谢轮廓 Score plot 图 (PCA)。
A.Score plots of guinea pigs urine metabolic profile of C group and M group; B. Score plots of urine profile each group on the 7th day of treatment.

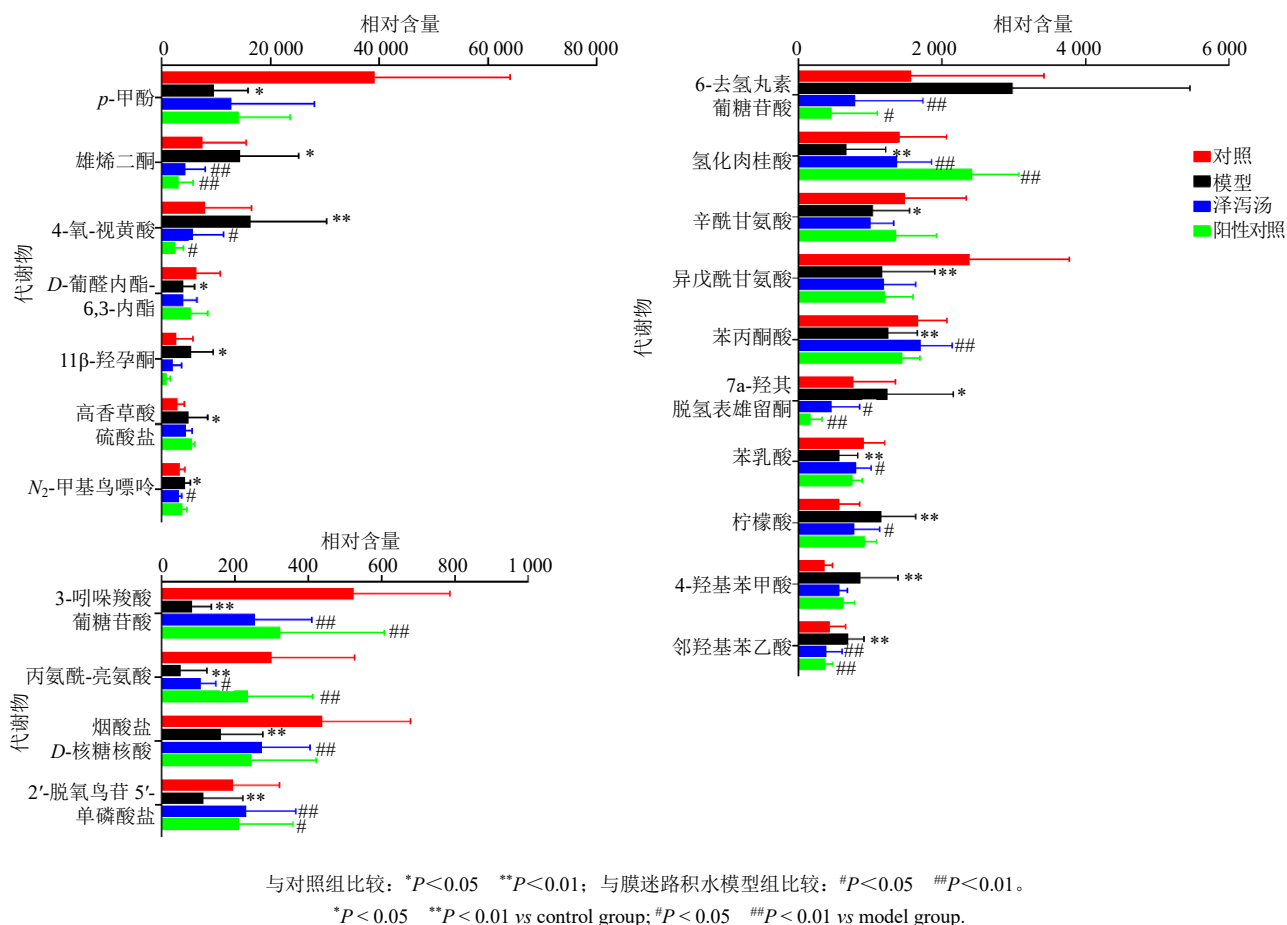
图 2 尿液代谢轮廓图
Fig. 2 Score plots of urinary metabolic profiles by PCA

表 1 眩晕症膜迷路积水豚鼠模型尿液潜在生物标记物的具体信息表

Table 1 Detailed information of potential biomarkers in urine of EH guinea pig model

序号	t_R/min	测定值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	扫描 模式	相对分子 质量	化学式	代谢物名称	VIP 值	变化 趋势	代谢通路
1	0.64	348.072 4	348.072 0	-1.0	ESI ⁺	347.063 1	C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ P	2'-脱氧鸟苷 5'-单磷酸	1.118 8	↓**	嘌呤代谢
2	0.80	191.020 5	191.019 2	4.1	ESI ⁻	192.027 0	C ₆ H ₈ O ₇	柠檬酸	1.675 4	↑**	柠檬酸循环
3	1.34	166.073 9	166.072 1	0.2	ESI ⁺	165.065 1	C ₆ H ₇ N ₅ O	N ₂ -甲基鸟嘌呤	1.086 3	↑*	-
4	1.86	163.041 5	163.038 4	2.5	ESI ⁻	164.047 3	C ₉ H ₈ O ₃	苯丙酮酸	1.120 7	↓**	苯丙氨酸代谢
5	1.89	175.025 2	175.024 3	2.5	ESI ⁻	176.032 1	C ₆ H ₈ O ₆	D-葡醛内酯-6,3-内酯	2.422 8	↓*	抗坏血酸和和醛酸代谢
6	1.89	261.008 8	261.006 9	-4.5	ESI ⁻	262.014 7	C ₉ H ₁₀ O ₇ S	高香草酸硫酸盐	2.800 6	↑*	-
7	2.02	158.083 0	158.081 7	1.3	ESI ⁻	159.089 5	C ₇ H ₁₃ NO ₃	异戊酰甘氨酸	1.729 7	↓**	-
8	2.22	165.056 8	165.055 2	-4.8	ESI ⁻	166.063 0	C ₉ H ₁₀ O ₃	苯乳酸	1.106 0	↓**	-
9	2.28	336.072 2	336.071 9	-1.0	ESI ⁻	337.079 8	C ₁₅ H ₁₅ NO ₈	3-吡啶羧酸葡萄糖苷酸	1.109 6	↓*	-
10	2.49	151.041 2	151.039 5	2.4	ESI ⁻	152.047 3	C ₈ H ₈ O ₃	邻-羟基苯乙酸	1.210 8	↑**	苯丙氨酸代谢
11	2.57	107.051 3	107.049 7	2.9	ESI ⁻	108.057 5	C ₇ H ₈ O	p-甲酚	10.684 2	↓**	-
12	3.26	255.073 0	255.072 1	-4.9	ESI ⁻	256.082 1	C ₁₁ H ₁₄ NO ₆	烟酸 D-核糖核苷	1.177 7	↓**	烟酸和烟酰胺代谢
13	3.78	201.123 8	201.123 9	4.6	ESI ⁻	202.131 7	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	丙氨酸-亮氨酸	1.058 7	↓**	-
14	3.85	137.024 6	137.023 9	4.9	ESI ⁻	138.031 7	C ₇ H ₆ O ₃	4-羟基苯甲酸	1.423 2	↑**	-
15	4.21	149.061 9	149.060 0	3.9	ESI ⁻	150.068 1	C ₉ H ₁₀ O ₂	氢化肉桂酸	1.592 8	↓**	苯丙氨酸代谢
16	4.35	375.215 0	375.214 5	2.4	ESI ⁺	352.225 0	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	前列腺素 E2	1.404 8	↓**	花生四烯酸代谢
17	4.89	200.130 8	200.127 9	2.3	ESI ⁻	201.136 5	C ₁₀ H ₁₉ NO ₃	辛酸甘氨酸	1.127 2	↓*	-
18	6.13	373.199 9	373.200 3	3.9	ESI ⁺	350.209 3	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	前列腺素 E3	2.583 8	↓*	花生四烯酸代谢
19	7.55	315.197 2	315.196 2	4.4	ESI ⁺	314.188 2	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	4-氧-13-顺式-异维 A 酸酯	2.618 3	↓*	视黄醇代谢
20	7.74	317.212 4	317.211 9	3.9	ESI ⁺	316.203 8	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	15-脱氧-delta-12,14-前列 腺素 J2	1.245 3	↓*	花生四烯酸代谢
21	7.78	305.213 0	305.215 0	3.2	ESI ⁺	304.203 8	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	7a-羟基脱氢表雄甾酮	2.600 4	↑*	甾体激素生物合成
22	8.07	315.197 6	315.196 8	0.6	ESI ⁺	314.188 2	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	4-氧-视黄酸	8.430 6	↑*	视黄醇代谢
23	8.07	333.207 5	333.207 2	4.1	ESI ⁺	332.198 8	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	11β-羟孕酮	5.260 1	↑*	甾体激素生物合成
24	8.27	287.202 6	287.201 1	4.9	ESI ⁺	286.193 3	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	雄烯二酮	8.772 0	↑*	甾体激素生物合成
25	8.27	463.234 1	463.231 6	3.2	ESI ⁺	462.225 4	C ₂₅ H ₃₄ O ₈	6-脱氢睾酮葡萄糖苷酸	3.960 9	↑*	戊糖和葡萄糖醛酸转换
26	8.40	301.218 2	301.217 2	3.4	ESI ⁺	300.208 9	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	全反式视黄酸	6.397 4	↓*	视黄醇代谢
27	8.41	477.249 9	477.250 2	3.4	ESI ⁺	476.241 0	C ₂₆ H ₃₆ O ₈	视黄醇 β-葡萄糖苷酸	1.175 0	↓*	视黄醇代谢
28	8.50	299.202 4	299.200 9	0.5	ESI ⁺	298.193 3	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	4-氧视黄醛	3.277 7	↓*	视黄醇代谢
29	9.38	317.215 2	317.212 9	-2.5	ESI ⁻	318.219 5	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	白三烯 A ₄	3.941 8	↓*	花生四烯酸代谢
30	11.31	301.218 1	301.218 0	-4.6	ESI ⁺	300.208 9	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	9,13-顺式-视黄酸	1.271 9	↓*	视黄醇代谢
31	11.51	301.217 6	301.215 2	-4.4	ESI ⁺	300.208 9	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	4-氧视黄醇	2.505 2	↓*	视黄醇代谢
32	11.61	303.233 6	303.236 7	-4.3	ESI ⁺	302.224 6	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	二十碳五烯酸	1.763 9	↓**	不饱和脂肪酸生物合成
33	11.75	303.234 5	303.226 2	-1.0	ESI ⁺	302.224 6	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	视黄酯	1.462 4	↓*	视黄醇代谢

“↑↓”在模型中代谢水平上升或下降；与对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。“↑↓” The relative content of biomarkers which are increased or decreased in the urine of VEH guinea pig model; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.



汤后 33 个以原型入血成分, 其中 27 个来源于泽泻, 包括 22 个三萜类化合物: alisolide、13,17-环氧泽泻醇 A、16-羰基-11-脱氧-泽泻醇 A 和 23-乙酰泽泻醇 B 等; 4 个倍半萜类化合物: 环氧泽泻烯和泽泻萜醇 F 等; 1 个二萜类化合物: 泽泻二萜苷。6 个来源于白术, 包括 2 个倍半萜糖苷: 苍术苷 B 和苍术苷 A, 4 个倍半萜: 白术内酯Ⅳ和白术内酯Ⅲ等 (表 2)。

3.4 药效物质基础鉴定

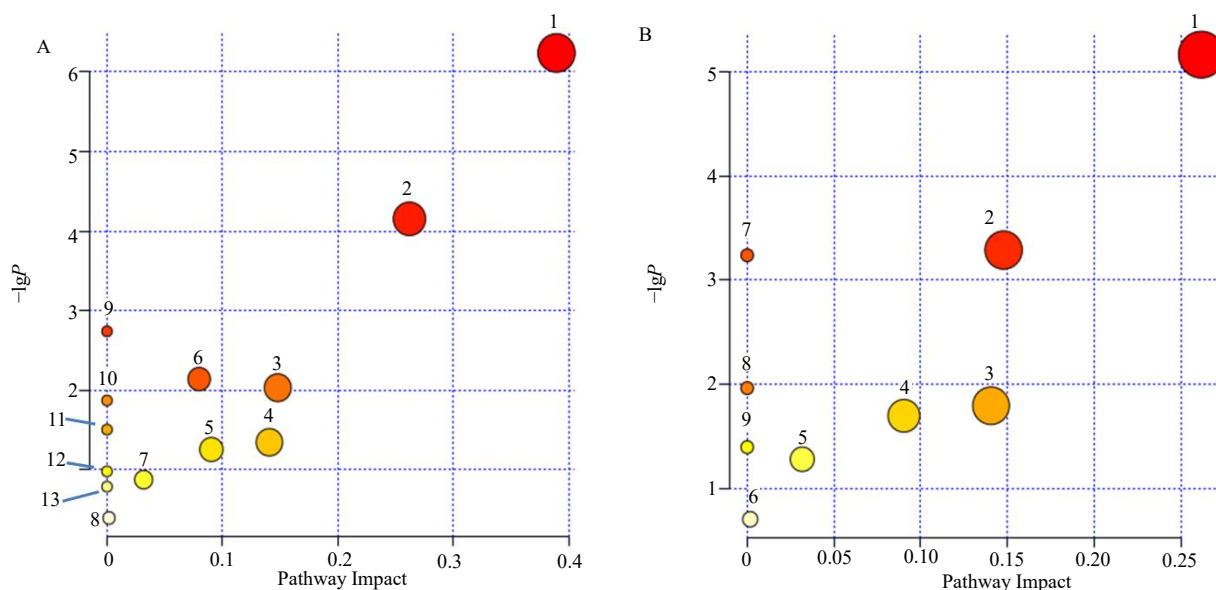
通过 PCMS 分析获得热图(图 6),由图中可以看出泽泻汤治疗后体内显效成分与 EH 模型生物标记物的关联性,其中 6 个为高度相关成分,分别为泽泻萜醇 F、alisolide、泽泻醇 C、白术内酯III、13,17-环氧泽泻醇 A、泽泻醇 P。

4 讨论

本研究以方证代谢组学为核心研究策略,发现泽泻汤通过调节邻-羟基苯乙酸、苯丙酮酸、氢化肉桂酸、雄烯二酮等药效标记物进而改善苯丙氨酸代谢、甾体激素生物合成、戊糖和葡萄糖酸生物合成

等代谢通路的异常扰动而发挥其治疗梅尼埃病的作用,从代谢组学层面证明了泽泻汤对眩晕症的治疗作用。

文献研究表明,内耳淋巴液中含有多种氨基酸^[13],而氨基酸在前庭代偿过程中具有重要作用^[14]。苯丙氨酸是一种机体必需氨基酸,可在苯丙氨酸羟化酶作用下生成酪氨酸,酪氨酸硝基化后会导致内耳组织损伤^[15],并且酪氨酸可作为底物生成多巴、去甲肾上腺素及肾上腺素等神经递质和激素,这些神经递质和激素对调节神经元兴奋,维持血流稳定,改变内耳淋巴液稳态具有重要作用^[16-18]。3-吲哚羧酸葡萄糖醛酸(3-indole carboxylic acid glucuronide)是吲哚-3-羧酸与葡萄糖醛酸通过糖苷键结合而成的葡萄糖醛酸,吲哚-3-羧酸是一种尿吲哚色氨酸代谢物,与葡萄糖醛酸结合后水溶性增加,最终由肾脏排出,而3-吲哚羧酸葡萄糖醛酸的排出异常,间接证明肾功能受到影响。由尿液代谢组学研究结果发现豚鼠注射DDAVP后,尿液中苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸



A-眩晕症 EH 生物标记物的代谢途径分析: 1-视黄酸代谢, 2-苯丙氨酸代谢, 3-甾体激素生物合成, 4-戊糖和葡萄糖醛酸转换, 5-柠檬酸循环(三羧酸循环), 6-花生四烯酸代谢, 7-二羧酸代谢, 8-嘌呤代谢, 9-苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成, 10-抗坏血酸和醛酸代谢, 11-烟酸和烟酰胺代谢, 12-丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢, 13-不饱和脂肪酸生物合成; B-泽泻汤药效生物标记物主要代谢途径: 1-苯丙氨酸代谢, 2-甾体激素生物合成, 3-戊糖和葡萄糖醛酸转化, 4-柠檬酸循环(三羧酸循环), 5-二羧酸代谢, 6-嘌呤代谢, 7-苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成, 8-烟酸和烟酰胺代谢, 9-丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢。

A-metabolic pathways of EH biomarkers, 1-retinol metabolism, 2-phenylalanine metabolism, 3-steroid hormone biosynthesis, 4-pentose and glucuronate interconversions, 5. citrate cycle (TCA cycle), 6-arachidonic acid metabolism, 7-glyoxylate and dicarboxylate metabolism, 8-purine metabolism, 9-phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis, 10-ascorbate and aldarate metabolism, 11-nicotinate and nicotinamide metabolism, 12-alanine, aspartate and glutamate metabolism, 13. biosynthesis of unsaturated fatty acids; B-major metabolic pathways of ZXT pharmacodynamic biomarkers, 1-phenylalanine metabolism, 2-steroid hormone biosynthesis, 3-pentose and glucuronate interconversions, 4-citrate cycle (TCA cycle), 5-glyoxylate and dicarboxylate metabolism, 6-purine metabolism, 7-phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis, 8-nicotinate and nicotinamide metabolism, 9-alanine, aspartate and glutamate metabolism.

图 4 基于 MetaboAnalyst 的代谢途径分析

Fig. 4 Metabolic pathway analysis based on MetaboAnalyst

等氨基酸的代谢产物发生显著变化, 说明模型组豚鼠肾脏和内耳功能可能出现损伤, 造成机体水液代谢紊乱引发积水。经泽泻汤治疗后 EH 豚鼠的邻-羟基苯乙酸、苯丙酮酸、氢化肉桂酸、苯乳酸、3-吡啶羧酸葡萄糖苷酸和丙氨酸-亮氨酸水平发生显著回调, 表明泽泻汤可能通过影响机体苯丙氨酸代谢, 改善豚鼠肾脏和内耳功能, 调节机体水液代谢, 从而达到治疗 EH 的目的。

前庭功能障碍与激素失调有关^[19-20]。哺乳动物内淋巴囊上皮细胞中具有睾酮、孕酮等性激素, 可以与内耳感觉器官中性激素(睾酮、孕酮和雌激素)受体相结合, 从而影响前庭功能^[21-23]。雄烯二酮、7 α -羟基脱氢表雄甾酮都是重要的甾体激素类物质, 7 α -羟基脱氢表雄甾酮是脱氢表雄甾酮经过羟基化修饰后的代谢产物, 雄烯二酮是脱氢表雄甾酮在体内转化过程中的重要中间产物之一, 雄烯二酮可以转化为睾酮等雄性激素, 而睾酮在代谢过程中可形

成 6-脱氢睾酮葡萄糖苷酸。另外, 雄烯二酮和 7 α -羟基脱氢表雄甾酮在一定程度上均可认为是 17 α -羟孕酮的代谢产物, 而 17 α -羟孕酮是皮质醇的前体物质之一。皮质醇可以调节内耳糖皮质激素受体的表达, 并与激素受体结合^[24], 进而影响免疫及炎症因子表达; 可以调节 AQP_s^[25]; 并可作用于内耳盐皮质激素受体上, 调节内耳电解质平衡^[26]; 还可作用于 Na⁺-K⁺-ATP 酶, 使内淋巴处于 K⁺多 Na⁺少状态^[27], 实现对内耳水和电解质调控^[28]。本次研究发现 EH 豚鼠尿液中雄烯二酮、7 α -羟基脱氢表雄甾酮和 6-脱氢睾酮葡萄糖苷酸均异常增加, 经泽泻汤治疗后显著下降, 这可能是因为泽泻汤通过调节机体内激素水平变化, 改善内淋巴液稳态, 从而影响膜迷路的正常结构和功能, 改善 EH 的状态。

本研究结果发现口服泽泻汤后 EH 豚鼠的原型入血成分主要为三萜类和倍半萜类化合物, 确定泽泻醇 F、alisolide、泽泻醇 C、白术内酯 III、13,17-

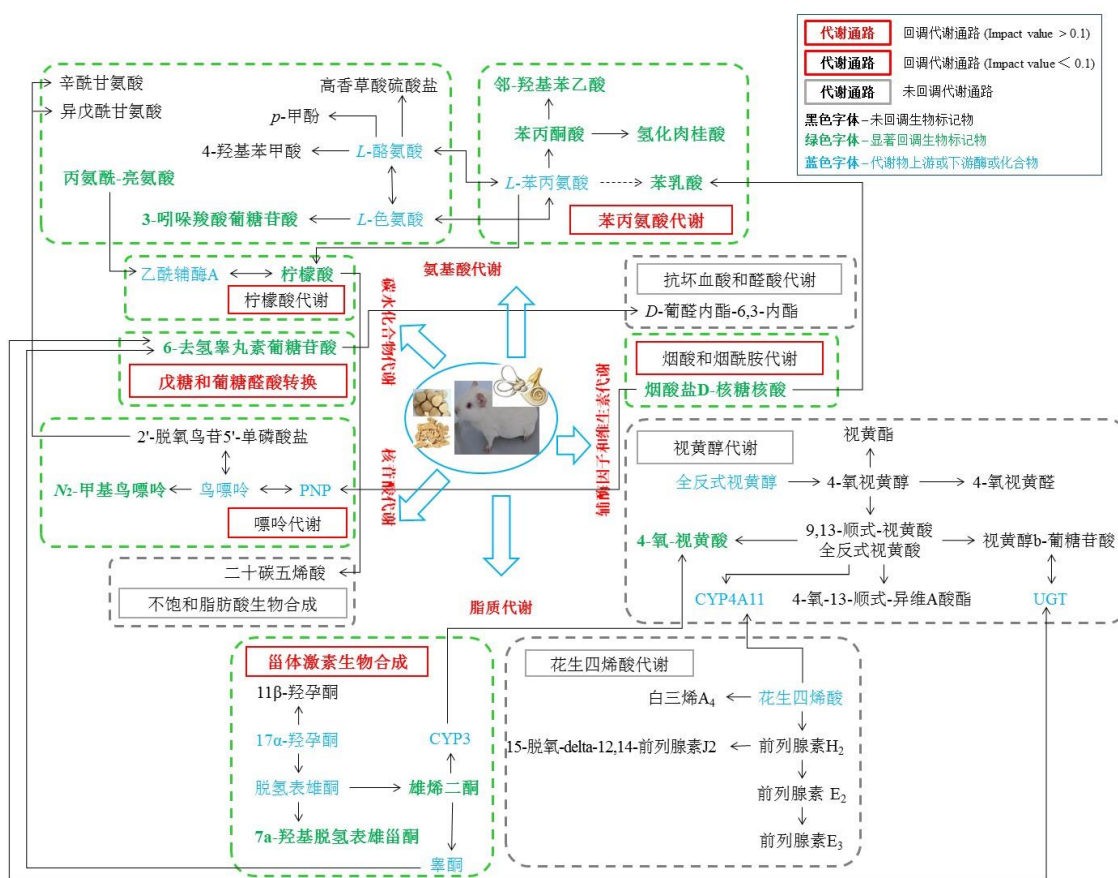


图 5 泽泻汤治疗眩晕症膜迷路积水豚鼠模型的主要代谢网络图

Fig. 5 Main metabolic network map of treatment of EH guinea pig models by ZXT

表 2 眩晕症膜迷路积水豚鼠口服泽泻汤后血中移行成分 (原型)

Table 2 Constituents in EH guinea pigs serum after administration of ZXT (prototype)

序号	t/min	化合物名称	测定 质荷比	加和离子	误差 ($\times 10^{-6}$)	化学式	相对分子 质量	MS/MS 二级碎片	来源
1	4.05	苍术苷 B	493.228 5	$[M+HCOO]^-$	1.3	$C_{21}H_{36}O_{10}$	448.504 5	493, 447, 290, 210	白术
2	4.32	苍术苷 A	493.228 5	$[M+HCOO]^-$	1.3	$C_{21}H_{36}O_{10}$	448.504 5	493, 447, 285, 207, 158, 109	白术
3	8.66	白术内酯IV	307.154 5	$[M+H]^+$	1.4	$C_{17}H_{22}O_5$	306.146 7	307, 293, 249, 217, 159, 131	白术
4	8.98	环氧泽泻烯	239.201 1	$[M+H]^+$	0.4	$C_{15}H_{27}O_2$	238.193 3	239, 221, 203, 175, 147, 119, 95	泽泻
5	9.36	泽泻萜醇 F	281.178 3	$[M+HCOO]^-$	2.4	$C_{14}H_{20}O_3$	236.177 6	281, 236, 219, 171, 116, 99	泽泻
6	10.03	磺酸泽泻萜醇 C	299.133 0	$[M-H]^-$	0.7	$C_{15}H_{24}O_4S$	300.139 5	299, 201, 80	泽泻
7	10.52	10-O-甲基泽泻烯	275.198 7	$[M+Na]^+$	-0.2	$C_{16}H_{28}O_2$	252.208 9	275, 252, 244, 199, 70	泽泻
8	10.88	4,15-环氧羟基白 术内酯	263.128 3	$[M-H]^-$	2.6	$C_{15}H_{20}O_4$	264.316 9	263, 245, 219, 201, 178, 116, 87	白术
9	12.67	23-乙酰泽泻醇 K	527.337 3	$[M+H]^+$	2.4	$C_{32}H_{47}O_6$	526.329 4	527, 487, 469, 451, 415	泽泻
10	12.69	16-羰基泽泻醇 A	505.352 9	$[M+H]^+$	2.4	$C_{30}H_{48}O_6$	504.345 1	505, 487, 469, 451, 415, 397, 353	泽泻
11	12.80	alisolide	411.253 5	$[M-H]^-$	1.4	$C_{26}H_{36}O_4$	412.561 6	411, 367, 329	泽泻

表 2 (续)

序号	t/min	化合物名称	测定 质荷比	加和离子	误差 (×10 ⁻⁶)	化学式	相对分子 质量	MS/MS 二级碎片	来源
12	13.36	泽泻二萜苷	435.274 9	[M-H] ⁻	-0.3	C ₂₅ H ₄₀ O ₆	436.282 5	435, 375, 327, 283, 265, 221, 116	泽泻
13	14.28	16-羰基-11-脱水-泽泻醇 A	487.342 3	[M+H] ⁺	-1.1	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	486.683 2	487, 469, 451, 415, 397, 383, 353	泽泻
14	14.68	alismanol E	469.331 8	[M+H] ⁺	0.6	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	468.668 0	469, 451, 413, 395	泽泻
15	14.90	泽泻醇 C	487.342 3	[M+H] ⁺	-0.4	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	486.334 5	487, 469, 451, 415, 397, 327	泽泻
16	15.02	羟基苍术内酯	247.134 6	[M-H] ⁻	1.2	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	248.317 5	247, 233, 203, 187, 147, 73	白术
17	15.05	白术内酯III	247.134 3	[M-H] ⁻	0.3	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	248.141 3	249, 231, 213, 185, 163, 143, 105	白术
18	15.05	泽泻醇 F	489.358 0	[M+H] ⁺	-0.2	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	488.350 2	489, 471, 453, 399, 381, 363, 339	泽泻
19	15.07	13, 17-环氧泽泻醇 A	529.350 5	[M+Na] ⁺	0	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	506.360 7	529, 506, 471, 453, 381, 363	泽泻
20	15.09	16, 23-氧代-泽泻醇 B	471.347 4	[M+H] ⁺	1.8	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	470.683 8	471, 453, 381, 339	泽泻
21	15.68	16-羰基-11-脱氧-泽泻醇 A	489.357 8	[M+H] ⁺	-0.2	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	488.699 1	489, 471, 453, 399, 381, 363, 339	泽泻
22	16.63	泽泻醇 P	519.332 2	[M-H] ⁻	-0.5	C ₃₀ H ₄₈ O ₇	520.697 9	519, 501, 475, 413, 381, 339, 313	泽泻
23	17.93	泽泻醇 B	473.363 1	[M+H] ⁺	-2.1	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472.699 7	473, 455, 437, 383, 365, 339	泽泻
24	18.48	13β, 17β-环氧泽泻醇 A	505.352 9	[M-H] ⁻	-1.1	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	506.714 4	505, 483, 461, 415, 397, 306	泽泻
25	20.00	23-乙酰泽泻醇 M	543.332 2	[M-H] ⁻	1.4	C ₃₀ H ₅₀ O ₇	544.340 0	543, 517, 487, 463	泽泻
26	20.3	25-O-甲基泽泻醇 A	549.377 7	[M+HCOO] ⁻	-2.0	C ₃₁ H ₅₂ O ₅	504.381 5	549, 504, 487, 469, 341, 325, 309	泽泻
27	20.32	泽泻醇 I	455.352 5	[M+H] ⁺	-0.6	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	454.344 7	455, 437, 419, 383, 339	泽泻
28	20.58	泽泻醇 G	495.345 0	[M+H] ⁺	-0.1	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472.355 3	495, 473, 455, 437, 419, 401, 383, 365, 339, 321	泽泻
29	21.58	24-乙酰泽泻醇 F	531.368 6	[M+H] ⁺	-0.7	C ₃₂ H ₅₀ O ₆	530.360 7	531, 513, 495, 471, 453, 399, 381, 365, 339	泽泻
30	21.63	16β-甲氧基-23-乙酰泽泻醇 B	567.364 6	[M+H] ⁺	-1.0	C ₃₃ H ₅₂ O ₆	544.376 4	567, 515, 497, 437, 419, 365	泽泻
31	21.69	23-乙酰泽泻醇 B	537.355 6	[M+Na] ⁺	-0.9	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	514.365 8	537, 515, 497, 437, 419, 365	泽泻
32	23.69	13,17-环氧-24-乙酰泽泻醇 A	549.379 1	[M+H] ⁺	3.5	C ₃₂ H ₅₂ O ₇	548.751 1	549, 521, 499, 481, 439, 421, 341	泽泻
33	23.72	11-脱氧-23-乙酰泽泻醇 B	521.359 9	[M+H] ⁺	-0.2	C ₃₂ H ₅₀ O ₄	498.370 9	521, 499, 439, 421, 341, 313	泽泻

环氧泽泻醇 A 和泽泻醇 P 为泽泻汤治疗眩晕症的潜在药效物质。现代药理研究表明,泽泻三萜类化合物具有显著的利尿^[29]、调血脂^[30]、降糖^[31]、抗炎^[32]等药理作用,可以通过增加 Na⁺、K⁺和 Cl⁻的转运^[33],

降低大鼠肾脏髓质 AQP2 mRNA 表达^[34]而发挥利尿作用;白术倍半萜类化合物具有利水^[35]、抗炎^[36-37]、调节胃肠道^[38]、调节免疫^[39]、抗氧化应激^[40]等药理作用,其中白术内酯 III 能够抑制一氧化氮(nitric oxide,

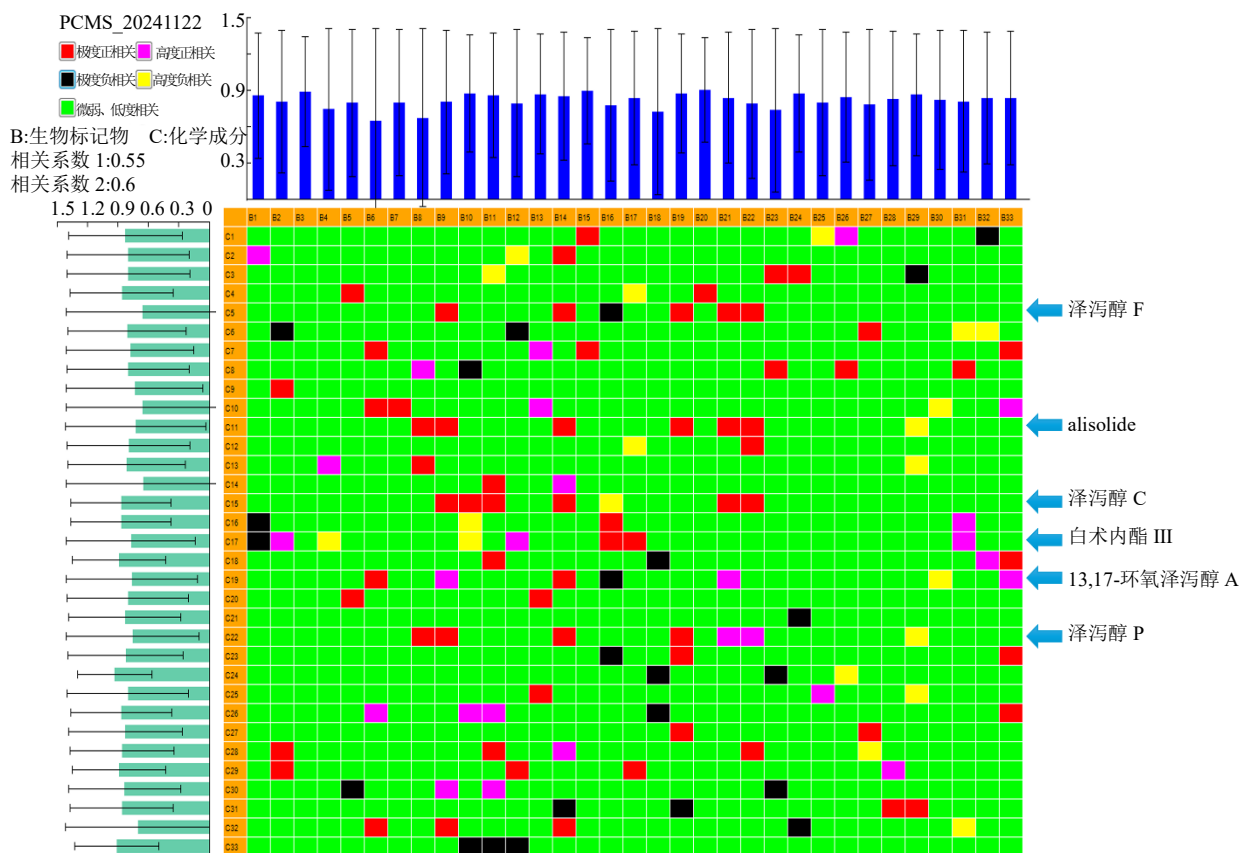


图 6 眩晕症膜迷路积水豚鼠模型尿液生物标记物与泽泻汤体内成分相对峰面积关联性分析

Fig. 6 Heatmap plotting of correlation between EH urine biomarkers and serum constituents in ZXT

NO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 等细胞因子释放^[41], 调节胃肠道功能影响机体对水的排除能力^[42]。因此泽泻汤可能通过减轻氧化应激, 抑制炎症反应, 调节体液代谢, 增强机体免疫, 进而发挥利尿健脾除饮的功效。

综上所述, 泽泻汤通过调节邻-羟基苯乙酸、雄烯二酮等核心代谢标记物水平, 影响苯丙氨酸代谢、甾体激素生物合成、戊糖和葡萄糖转化治疗眩晕症。其治疗眩晕症的主要药效物质基础为泽泻萜醇 F、alisolide、泽泻醇 C、白术内酯 III、13,17-环氧泽泻醇 A 和泽泻醇 P。推测泽泻汤可能通过调节机体氨基酸代谢和激素分泌, 缓解氧化应激和炎症反应, 改善内淋巴液稳态, 缓解 EH, 从而达到治疗目的。本研究为泽泻汤复方制剂的新药开发奠定理论基础, 对后续泽泻汤治疗眩晕症的靶向研究具有重要的科学意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 范永升. 金匱要略 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出

版社, 2018: 141-142.

- [2] 国家中医药管理局. 国家中医药局综合司 国家药监局综合司关于公开征求《古代经典名方关键信息表 (“旋覆代赭汤”等 43 首方剂) (征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2024-11-12) [2025-01-26] <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2024-11-12/35232.html>.
- [3] 张晶晶, 钟昀, 陈卫银, 等. 泽泻汤加减治疗梅尼埃病疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(32): 100-106.
- [4] 李方, 秦磊, 王念, 等. 基于“无痰不作眩”理论运用不同配比泽泻汤治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(22): 3111-3114.
- [5] 马葳, 申正日. 泽泻汤加减对老年原发性高血压 1 级痰湿壅盛证患者的疗效研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(9): 78-81.
- [6] 吴嘉朔, 常晓燕, 李壮壮, 等. 泽泻汤降脂及抗炎作用分子机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 224-232.
- [7] Shi H, Zheng Y T, Zhao J M, et al. Zexie decoction reduce glucose-dependent lipid accumulation and oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155036.

- [8] 赵春雪, 陈兰君, 钟莲, 等. 泽泻汤药理作用与临床应用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(3): 229-232.
- [9] 吴文瑾, 杨军. 梅尼埃病治疗的国际共识解读 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(6): 515-516.
- [10] 戴硕, 何晓, 唐旭霞. 梅尼埃病发病机制及中西医诊治研究进展 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2023, 31(1): 75-80.
- [11] 刘鸿达, 孔玲, 孙晖, 等. 方证代谢组学理论及方法的形成和发展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2629-2637.
- [12] 苑述刚, 樊巧玲, 阮时宝, 等. 建立标准梅尼埃病膜迷路积水豚鼠模型方法实验研究 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1124-1126.
- [13] Fujita T, Yamashita D, Irino Y, *et al.* Metabolomic profiling in inner ear fluid by gas chromatography/mass spectrometry in guinea pig cochlea [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 188-193.
- [14] 于海玲, 安英, 姜海英, 等. 单侧迷路破坏后大鼠前庭神经内侧核区氨基酸含量的变化 (英文) [J]. 生理学报, 2007, 59(1): 71-78.
- [15] 吴琼, 景亮. 酪氨酸硝基化引起细胞功能损伤的机制及防治措施 [J]. 国外医学: 麻醉学与复苏分册, 2005, 26(1): 30-32.
- [16] Tian C Y, Zha D J. Sympathetic nervous system regulation of auditory function [J]. *Audiol Neurotol*, 2022, 27(2): 93-103.
- [17] 肖文星, 宾建平, 许顶立. 去甲肾上腺素对肾脏血流影响的研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2005, 22(4): 400-402.
- [18] Juhn S K, Li W, Kim J Y, *et al.* Effect of stress-related hormones on inner ear fluid homeostasis and function [J]. *Am J Otol*, 1999, 20(6): 800-806.
- [19] El Khiati R, Tighilet B, Besnard S, *et al.* Hormones and vestibular disorders: The quest for biomarkers [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 592.
- [20] 李熙星, 崔卫娜. 性激素对前庭疾病的影响最新研究进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2023, 21(5): 691-695.
- [21] Kumagami H. Sex hormones in the kidney and endolymphatic sac. An immunohistological study [J]. *Acta Otolaryngol*, 1994, 114(1): 48-51.
- [22] Stenberg A E, Wang H, Sahlin L, *et al.* Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat [J]. *Hear Res*, 1999, 136(1/2): 29-34.
- [23] Patel A K, Alexander T H, Andalibi A, *et al.* Vestibular schwannoma quantitative polymerase chain reaction expression of estrogen and progesterone receptors [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(8): 1458-1463.
- [24] Heinrich U R, Strieth S, Schmidtman I, *et al.* Dexamethasone prevents hearing loss by restoring glucocorticoid receptor expression in the guinea pig cochlea [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(1): E29-E34.
- [25] Nevoux J, Viengchareun S, Lema I, *et al.* Glucocorticoids stimulate endolymphatic water reabsorption in inner ear through aquaporin 3 regulation [J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(9): 1931-1943.
- [26] Martin-Sanz E, Esteban-Sanchez J, Rodríguez-Riesco L, *et al.* Transitory effect on endolymphatic Hydrops of the intratympanic steroids for Ménière's disease [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(5): 1183-1188.
- [27] Nin F, Yoshida T, Murakami S, *et al.* Theoretical and experimental analysis of ototoxic mechanism in the spiral ligament fibrocytes by multi-level simulation with ion transports in the cochlea [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2016, 147(2): 80-83.
- [28] 陈姿, 郭明丽, 屈永涛. 水盐代谢相关激素在梅尼埃病发病中的作用 [J]. 河北医药, 2022, 44(21): 3268-3270.
- [29] Tao Y, Jiang E C, Yan J Z, *et al.* A biochemometrics strategy for tracing diuretic components of crude and processed *Alisma orientale* based on quantitative determination and pharmacological evaluation [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(2): e4744.
- [30] Li S, Jin S N, Song C W, *et al.* The metabolic change of serum lysophosphatidylcholines involved in the lipid lowering effect of triterpenes from *Alismatis rhizoma* on high-fat diet induced hyperlipidemia mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 177: 10-18.
- [31] Jia X K, Huang J F, Huang X Q, *et al.* *Alismatis rhizoma* triterpenes alleviate high-fat diet-induced insulin resistance in skeletal muscle of mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8857687.
- [32] Bailly C. Pharmacological properties and molecular targets of alisol triterpenoids from *Alismatis rhizoma* [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1945.
- [33] Zhang X, Li X Y, Lin N, *et al.* Diuretic activity of compatible triterpene components of *alismatis rhizoma* [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1459.
- [34] 伍小燕, 陈朝, 张国伟. 泽泻水提物对正常大鼠利尿活性及肾脏髓质 AQP2 作用研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(21): 5-7.
- [35] 陈静, 李斌, 孙云超, 等. 白术对脾虚水湿内停大鼠的利尿药效物质研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2210-2213.
- [36] Han J R, Li W H, Shi G Y, *et al.* Atractylenolide III improves mitochondrial function and protects against ulcerative colitis by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 9129984.

- [37] Bailly C. Atractylenolides, essential components of *Atractylodes*-based traditional herbal medicines: Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891: 173735.
- [38] 李涵, 石倩玮. 白术止泻与通便双向调节作用的探析 [J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(10): 1709-1715.
- [39] 丁采葇. 白术及其提取物免疫调节功能和机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2016.
- [40] Zhu S Y, Wang Z R, Yu J, *et al.* Atractylenolide III alleviates isoflurane-induced injury in rat hippocampal neurons by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(9): e13892.
- [41] Si X Z, Lin W J, Chen Z Y, *et al.* Atractylenolide III ameliorated reflux esophagitis via PI3K/AKT/NF- κ B/iNOS pathway in rats [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21224.
- [42] Ren Y, Jiang W W, Luo C L, *et al.* Atractylenolide III ameliorates TNBS-induced intestinal inflammation in mice by reducing oxidative stress and regulating intestinal flora [J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(8): e2001001.

[责任编辑 王文倩]