

桂枝茯苓方治疗妇科血瘀证类疾病的物质基础研究进展

李娜¹, 王信², 孙萍^{2*}, 孙爱萍¹, 张群群¹, 曹广尚², 师伟^{2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

摘要: 桂枝茯苓方首见于张仲景《金匮要略》, 主治妇人癥病, 是目前治疗妇科血瘀证的首选基础方药。从古籍入手, 针对桂枝茯苓方及其方中单味药, 查阅中外文献对桂枝茯苓方方证、治疗妇科血瘀证物质基础进行归纳整理, 为其深入研究提供参考。

关键词: 桂枝茯苓方; 妇科血瘀证; 物质基础; 方剂考证; 配伍

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)09-2210-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.029

Research progress on material basis of Guizhi Fuling Prescription in treating gynecological blood stasis syndrome

LI Na¹, WANG Xin², SUN Ping², SUN Ai-ping¹, ZHANG Qun-qun¹, CAO Guang-shang², SHI Wei²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract: Guizhi Fuling Prescription first appeared in "Synopsis of Golden Chamber" by Zhongjing Zhang, which is mainly used to treat the accumulation of the woman's belly. It is the preferred base for the treatment of gynecological blood stasis. The prescription, single herbs and its anti-gynaecological blood stasis material basis of Guizhi Fuling Prescription were summarized in this thesis based on the ancient books and Chinese and foreign literatures mining with view to providing reference for its in-depth study.

Key words: Guizhi Fuling Prescription; gynecological blood stasis syndrome; material basis; textual of prescriptions; compatibility

桂枝茯苓方首见于东汉张仲景所著《金匮要略·妇人妊娠病脉篇》, 具有活血化瘀、缓消癥块之功效, 其治疗的临床病症多与血瘀有关, 且主要为妇科血瘀证^[1]。卵巢囊肿、慢性盆腔炎、子宫肌瘤、痛经、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等妇科疾病均属中医妇科血瘀证范畴。

现代药理研究表明, 桂枝茯苓方剂具有活血化瘀、抗炎止痛、改善血液黏稠度等作用, 本文通过对桂枝茯苓方方证思考, 结合中外研究文献探究桂枝茯苓方及其方中单味药治疗妇科血瘀证的物质基础。

1 桂枝茯苓方的方证研究

1.1 方剂组成考证

查阅文献典籍发现桂枝茯苓方最早作为桂枝

茯苓丸首见于东汉张仲景所著《金匮要略·妇人妊娠病脉篇》, 主治妇人癥病, 是《伤寒杂病论》中治疗妇科血瘀证的基础方, 其后又以夺命丸、催生汤、仙传保命丹、安攘丸等方名出现于历代医书典籍。

结合传统中医药理论, 运用现代分析手段, 中、日、韩等国家均对桂枝茯苓方展开了一系列研究, 其中不乏对现代中药剂型的研究, 除传统的蜜丸、煎剂等, 桂枝茯苓胶囊剂及软胶囊剂、片剂、颗粒剂等剂型应运而生。但不同剂型中药物组成也不尽相同, 《中国药典》2015 年版已收载 3 种不同剂型的桂枝茯苓方。张仲景的桂枝茯苓丸及《中国药典》2015 年版收载的桂枝茯苓方组成见表 1。

收稿日期: 2018-12-15

基金项目: 山东省重大科技创新工程项目 (2018CXGC1309)

作者简介: 李娜 (1991—), 女, 硕士研究生, 主要从事靶向制剂、药物新剂型、新技术研究。Tel: 18364166601 E-mail: 18364166601@163.com

*通信作者 孙萍, 女, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事靶向制剂、药物新剂型、新技术研究。E-mail: tsunping@163.com

师伟, 男, 副教授, 副主任医师, 主要从事中医妇科研究。E-mail: sw19781214@163.com

表 1 桂枝茯苓方不同剂型及其药物组成
Table 1 Different dosage forms of Guizhi Fuling Prescription and its drug composition

名称及出处	药物组成
桂枝茯苓丸(《金匱要略》)	桂枝、茯苓、芍药、丹皮(去心)、桃仁(去皮、尖、熬)
桂枝茯苓丸(《中国药典》)	桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁
桂枝茯苓片(《中国药典》)	桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍
桂枝茯苓胶囊(《中国药典》)	桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍

《中国药典》2015 年版收录的 3 种不同剂型与张仲景的原方相比较,主要不同点在于肉桂与桂枝、赤芍与白芍的用药品种。现今所见《伤寒杂病论》中的部分药物并非张仲景原方之药,在《金匱要略》中“桂枝茯苓丸”所用的桂枝并非现今所言之桂枝 *Cinnamomi Ramulus*,而为肉桂 *Cinnamomi Cortex*。肉桂与桂枝虽为同源,但桂枝为肉桂的嫩枝,具升散特性、善通营卫,长于走上焦温通四肢末节,而肉桂为肉桂的干燥树皮,更长于走中下焦,治疗内脏虚寒。周雪梅等^[2]通过查阅文献分析后世医家对《金匱要略》桂枝茯苓丸的注解,探索历代医学文献中桂枝与肉桂的区别,发现《金匱要略》中桂枝是北宋后人为统一桂类所改,宋代以前所指牡桂和菌桂实为现代肉桂、官桂,现今所言桂枝则为肉桂树的幼嫩树枝,是宋朝中期之后开始使用,因此,张仲景在《金匱要略》“桂枝茯苓丸”中所用桂枝应为肉桂。

桂枝茯苓丸同胶囊、片剂相比使用的芍药品种有差异,丸剂均用赤芍,胶囊与片剂用的是白芍。白芍(芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根)与赤芍(芍药或川赤芍 *P. veitchii* Lynch 的干燥根)的基原虽均属毛茛科植物,但它们的入药品种、采挖季节、加工方法、性味归经、芍药苷含量及功能主治均不同,在张仲景的时期对芍药的用药种类不进行划分,直至宋代才进行划分,现今主要是按照两药的植物种类及产地加工方法区别赤、白芍,查阅史书发现桂枝茯苓丸使用的芍药应生长在野外,与现今所用的赤芍相同^[3-5]。

原方对桃仁的炮制也有规定,在炮制方法中“熬”并非现今所指小火慢炖,在汉代“熬”与“炒”“焙”同义,在丸、散剂中常注明“去皮尖熬”。综

合上述考证,张仲景的桂枝茯苓方原方组成应为肉桂、茯苓、赤芍、牡丹皮、桃仁。

1.2 配伍理论

桂枝茯苓方中主要的化瘀药物是桂枝、牡丹皮、桃仁,茯苓在方中益气利水,赤芍清热凉血、散瘀止痛同时补血缓急^[6]。桂枝茯苓丸方中每味药剂量相同,但仍以桂枝、茯苓为君药,桂枝具有温通血脉、助阳运气血之效,茯苓归心脾肾经、利水消肿,两药合用利水化瘀消除癥瘕;桃仁味苦、甘,即可活血破瘀又能生新血,去除血热,与桂枝配伍,增强破血逐瘀、去瘀生新之效;牡丹皮清热凉血、散血除瘀,配以茯苓,利水活血、除瘀除瘀;赤芍清热凉血、破除瘀血、镇痛而解烦热,同方中桂枝、桃仁、牡丹皮同为活血化瘀药,共奏祛瘀生新之效,配伍茯苓利水伤阴,5 味药材合用,达活血化瘀、消肿散结除热之功^[7]。

为探究配伍的合理性及配伍原理,从吸收的角度利用现代色谱技术,检测桂枝、桃仁提取物中的苦杏仁苷及白芍和牡丹皮提取物中芍药苷的吸收参数,发现 2 个成分的吸收参数都明显小于桂枝茯苓胶囊内容物中苦杏仁苷、芍药苷的吸收参数,中药配伍对药物中某些活性成分的吸收具有明显的促进作用^[8]。桂枝茯苓方中经典配伍为桂枝、茯苓和桂枝、桃仁。现代药理研究表明,茯苓与桂枝配伍使用,相比茯苓单独使用可增强利水渗湿的功效^[9]。采用单味药-药对药效学比较,通过测定出血时间、凝血时间、凝血酶时间,发现小鼠 ig 药物后,配伍组桂枝与桃仁抗凝血的作用更强,两药相使配伍,增强其活血功效^[10]。

2 妇科血瘀证的病机及现代相关疾病

《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》曰:“妇人宿有癥病,经断未及三月,而得漏下不止……所以血不止者,其癥不去故也,当下其癥,桂枝茯苓丸主治之。”张仲景正是遵循《黄帝内经·素问·六元正纪大论》中“有故无殒,亦无殒也”开创了活血化瘀安胎法,且桂枝茯苓方选用的 5 味药均是行血消癥的非峻厉之品,经过多年临床经验证明实为治疗妇人癥病的最佳基础方。

癥瘕指妇人腹中有积块,中医认为其致病因素多为瘀血阻滞阳气,水湿不化导致痰湿瘀结。《景全书·妇人规》云:“瘀血留滞作癥,惟妇人有之,……,或积劳气弱,气弱而不行。有血动之时,余血未净,而一有所逆,则留滞日积而渐以成癥矣。”导致妇科

血瘀证的病因一般有肝郁气滞、热邪、寒邪、气虚、摔倒、劳累、术后等，其中临床中最常见的一般为气滞血瘀及寒凝血瘀，消极的心理情绪外加七情内伤易导致气滞血瘀，阳虚体质再加上长期感受寒邪容易导致寒凝血瘀，中医认为二者的病机皆是由于瘀血阻滞冲任二脉，进而造成各种妇科疾病^[11]。

妇科血瘀证的症候表现为腹痛、积块、发热、经候不匀等，桂枝茯苓方主要用于治疗因瘀血滞留，积久成癥最终形成的妇科血瘀证。中医认为“急则治其标，缓则治其本”，除去妇科血瘀证引发剧痛、发热等是治其标，在经前应以治标为先，缓解患者痛苦，血瘀当化瘀，则为治其本，经后注重活

血化瘀消除病灶，瘀血是造成疾病的因，同时也是疾病形成的果，瘀血的存在使得病情反复，因此止痛解热的同时活血消癥的标本兼治实为治疗妇科血瘀证之佳法。许丽绵等^[12]认为瘀饮血瘀贯穿妇科血瘀证发病的各个阶段，并且是造成久病不愈、病机繁变的重要因素，因此在治疗时应将化痰祛瘀贯穿整个过程。

现代研究表明，妇科血瘀证易引起局部缺血、循环障碍、出血、组织异位、增生、变性、黏连、炎症等病理变化^[13]，涉及现代多种疾病，治疗时，应辨病与辨证相结合，同时将活血化瘀法贯穿始终。属于中医中妇科血瘀证范畴的疾病见表 2。

表 2 妇科血瘀证现代相关疾病及其主要病机、临床表现及治疗方法

Table 2 Modern related diseases of gynecological blood stasis syndrome and its main pathogenesis, clinical manifestations, and treatment methods

妇科血瘀型疾病	中医病机	临床表现	中医治疗方法
原发性痛经 (PDM)	寒湿凝滞、气滞血瘀等 ^[14]	经期或经前下腹胀痛	活血化瘀、益气养血，常用补虚药和活血化瘀药 ^[15]
子宫内膜异位病 (EMS)	血瘀、血不利则为水，血水同病等 ^[16]	痛经，盆腔疼痛，并发不孕	活血利水 ^[16]
子宫腺肌病 (AM)	瘀血阻滞 ^[17]	痛经且渐进性加重，子宫增大，不孕，月经异常	活血化瘀、清热解毒 ^[17]
慢性盆腔炎 (CPID)	血瘀、肾阳衰微、湿邪瘀结、肝气郁结等 ^[18]	痛经，盆腔及周围持续疼痛，月经不调	活血祛瘀、行气止痛、温经散寒等 ^[19]
乳腺增生病 (HDBA)	郁结、气滞血瘀、肾阳不足等 ^[20]	乳房结块、胀痛	疏肝活血 ^[21]
子宫肌瘤 (UM)	肾虚、气血瘀滞 ^[22]	疼痛、子宫出血	虚瘀同治 ^[22]
乳腺癌 (BC)	虚证致气滞血瘀、冲任失调 ^[23]	乳腺肿块	从瘀论治

3 桂枝茯苓方治疗妇科血瘀证物质基础

3.1 中药物质基础研究方法

物质基础研究思路有多种，近几年在中药研究上运用较多的有拆方研究与整方研究、中药有效组分与谱效关系研究、代谢与血清药物化学研究、分子生物色谱技术与多靶点筛选技术，以及系统生物学技术等方法^[24]，每种研究方法均有其优点与不足，且可以联合应用进行研究，但中药物质基础的研究还不够深入，应依据传统中医理论，遵循中药的整体性、协同性和多靶向性作用特点，最大限度地综合运用现代相关技术以揭示中药复方的物质基础。

3.2 桂枝茯苓方治疗妇科血瘀证物质基础研究

桂枝茯苓方是张仲景的经典名方，原方用于妇人癥病，现今在临床上常用于治疗与妇科血瘀证有关的疾病，该方配伍巧妙，活血祛瘀而不伤阴，在此基础

上，结合辨证论治适当配伍，不再局限于妇科血瘀证的治疗，还广泛用于男科等多种疾病的治疗，药理作用还涉及调节炎症因子、抑制子宫平滑肌收缩、调节体内雌激素水平、激活免疫调节功能、扩张血管、调节微循环、抗血小板凝集、抗肿瘤等诸多方面^[25]。桂枝茯苓方中主要含有挥发油、多糖、萜类、生物碱、黄酮、酚类及其苷类等化学成分，其中挥发油的主要成分包括：肉桂中的桂皮醛，牡丹皮、赤芍中的丹皮酚，赤芍中芍药总苷，桃仁中的三油酸甘油酯，它们共同发挥扩张血管、抗血小板聚集作用，茯苓中的三萜类则为利尿的主要有效成分。

通过桂枝茯苓方的方证考究，结合中医理论及国内外现代研究进展对桂枝茯苓方及其中单味药治疗妇科血瘀证过程中发挥药效的物质基础进行总结，见表 3。

表 3 桂枝茯苓方治疗妇科血瘀证物质基础

Table 3 Material basis of Guizhi Fuling Prescription against gynecological blood stasis syndrome

治疗疾病类型	有效部位/有效成分	研究方法/技术手段	生物效应
痛经	丹皮酚、1,2,3,4,6- <i>O</i> -五没食子酰葡萄糖 (PGG) 肉桂醛 ^[26]	建立催产素诱导的小鼠子宫收缩模型	体内研究表明,桂枝茯苓丸能有效降低催产素诱导的扭体反应,降低小鼠子宫中 NO、前列腺素 F _{2α} (PGF _{2α})、Ca ²⁺ 水平,体外研究表明,桂枝茯苓丸及其成分丹皮酚、PGG、肉桂醛能抑制细胞内 Ca ²⁺ 水平,有利于子宫松弛 ^[26]
	桂枝茯苓丸醋酸乙酯部位(苦杏仁苷、没食子酸、芍药内酯苷、五没食子酰葡萄糖、丹皮酚、苯甲酸、芍药苷、苯甲酰芍药苷) ^[27]	建立小鼠离体子宫收缩模型	抑制子宫平滑肌收缩,具有明显的抑制疼痛效果
	芍药苷、丹皮酚和苦杏仁苷 ^[28]	分子烙印技术	抑制子宫收缩
	丹皮酚、芍药苷	建立大鼠急性痛经模型	丹皮酚抗子宫收缩作用效果强于芍药苷 ^[29]
	PGG、没食子酸、苯甲酰芍药苷、芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚 ^[30]	建立由催产素诱导的小鼠离体子宫收缩模型	抑制子宫收缩
微循环障碍	桂枝茯苓胶囊中 460 个化合物	分子对接及生物网络分析方法	桂枝茯苓胶囊可作用于妇科血瘀证相关疾病的多个靶点,具有多成分、多靶点、多效性的特点,其中 161 个化合物可以作用于内皮型一氧化氮合酶,该酶产生的 NO 可以扩张血管增加血液流动性,而达到活血化瘀的作用 ^[31]
盆腔炎、子宫内膜炎	丹皮酚	豚鼠全血血小板凝集实验	抑制血小板聚集 ^[32]
	桂枝茯苓胶囊提取物	建立慢性盆腔炎模型大鼠	治疗组大鼠血清白细胞介素-2(IL-2)含量明显升高,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)细胞间黏附分子(ICAM-1)表达下降 ^[33]
	没食子酸、桂皮醛、五没食子酰葡萄糖、茯苓多糖 ^[28]	分子烙印技术	降低 TNF-α,抑制炎症因子分泌 ^[28]
	没食子酸、芍药苷、丹皮酚、五没食子酰葡萄糖、苦杏仁苷、苯甲酰芍药苷、桂皮醛、肉桂酸、槲皮素、去氢茯苓酸、茯苓多糖、香豆素、茯苓酸、白芍苷、去氢土莫酸 ^[34-36]	高内涵技术	下调一氧化氮合酶、环氧合酶-2、前列腺素 E ₂ 的表达,降低 IL、TNF 等炎症因子和介质释放,发挥抗炎作用 ^[34-36]
子宫肌瘤	儿茶素、槲皮素等 13 个化合物	分子对接法	能与雌激素受体对接成功 ^[37]
	槲皮素、茯苓酸、桂皮醛、丹皮酚、去氢土莫酸、白芍苷、芍药苷 ^[30]	子宫肌瘤细胞培养实验	抑制子宫肌瘤细胞增殖
	芍药苷、白芍苷、丹皮酚、五没食子酰葡萄糖 ^[28]	分子烙印技术	抑制子宫肌瘤细胞增殖

3.3 桂枝茯苓丸方中单味药治疗妇科血瘀证物质基础研究

3.3.1 单味药中主要化学成分及药理作用 肉桂中含有肉桂油、多酚类、多糖及糖苷、黄酮类、黄烷醇及其多聚体等成分,具有扩张血管、促进血液循

环、抗血小板聚集、增强冠脉及脑血流量、降低血管阻力等药理作用。肉桂是一种有效的宫缩抑制剂,可以减轻与痛经相关的经痛或预防妊娠早期不必要的子宫活动^[38]。

桂枝茯苓方中 4 种活血、调血药物与利水渗湿药

茯苓同用,在一定程度上体现了“血水同治”的观点。茯苓的使用促进了组织间隙水分代谢,整方行血兼利水,实为活血利水代表方。因此,茯苓治疗妇科血瘀证的物质基础即为其利水渗湿的物质基础。茯苓化学成分有多糖、三萜、脂肪酸、甾醇等,其中含量最多的为多糖和三萜类,现代药理研究表明,茯苓具有抗肝纤维化、利尿、免疫调节、调节肠道菌群、抗炎、抗肿瘤和增强机体免疫力等多种生物活性^[39]。

桃仁中主要含有丰富的脂肪酸类、苷类、甾醇、黄酮及其糖苷类、蛋白质、氨基酸等^[40],具有抗血栓、抗凝血、抗肝纤维化、改善人体血流动力学、抗炎、抗过敏、抑制肿瘤生长等作用^[41]。

牡丹皮具有清热凉血、活血化瘀功效,牡丹皮中主要活性物质为丹皮酚、丹皮总苷、丹皮多糖等。丹皮酚具有扩张血管、改善血液流变性的作用。丹皮酚通过调节内皮素-1 (ET-1) 从而促进 NO 的分泌,

达到扩张血管抑制血栓形成,同时对血管内皮细胞具有保护作用^[42]。

赤芍作为活血化瘀兼具补血药,还有利小便作用,赤芍化学成分主要为芍药苷类、丹皮酚类和挥发性成分。现代药理研究表明,赤芍有改善血液流变性、调节凝血系统、降低血小板黏附率、增加血小板内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化的内皮型一氧化氮合酶 (p-eNOS) 蛋白表达水平的作用^[43]。

3.3.2 单味药治疗妇科血瘀证物质基础 采用色谱、质谱等技术手段,初步鉴定出桂枝茯苓胶囊的入血成分为原型成分苯甲酸、肉桂酸、没食子酸、茯苓新酸、茯苓酸、齐墩果酸、猪苓酸、芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、牡丹皮苷、丹皮酚、五没食子酰葡萄糖和代谢产物野樱苷^[44],结合分析入血成分及单味药中与抑制妇科血瘀证相关的活性成分,该方中单味药与妇科血瘀证相关的物质基础见表 4。

表 4 桂枝茯苓方中单味药与妇科血瘀证相关的主要活性成分及其生物效应

Table 4 Active components and their effects on gynecology blood stasis syndrome of single herb in Guizhi Fuling Prescription

序号	来源药材	化合物类型	活性成分/部位	作用	生物效应
1	肉桂	苯丙醛类	肉桂醛 (桂皮醛) 肉桂酸	解热、镇痛、通血脉、 抗炎、抗血小板凝 聚、抗肿瘤	肉桂醛能显著提高小鼠对热刺激的痛阈,并能显著抑制乙酸所致的小鼠扭体次数 ^[45] ;对氧自由基诱导自发性高血压大鼠 (SHR) 离体主动脉收缩有抑制作用,体外表现出抑制血管收缩因子的作用 ^[46] ;解热止痛 ^[47] ;显著抑制 ADP 诱导的血小板聚集活性 ^[48] ;体外能够明显抑制胶原蛋白和凝血酶诱导的大鼠血浆中血小板的聚集,体内能够显著延长小鼠断尾后的出血时间 ^[49] ;显著降低酵母引起的大鼠体温升高,降低小鼠的痛阈,抑制醋酸导致的扭体反应,明显抑制腹腔毛细血管通透性的增高及小鼠耳廓肿胀,抗炎镇痛作用显著 ^[50]
2	肉桂	酚酸类	肉桂酸	抗肿瘤	肉桂酸具有体外抗肿瘤活性,能抑制人宫颈癌 HeLa 细胞、人肺癌 A549 细胞和人肝癌 HepG2 细胞增殖 ^[51] ;与 α 干扰素合用能抑制胰腺癌细胞增殖 ^[52]
3	茯苓	四环三萜类	茯苓酸 (茯苓素)	利尿、抗血小板凝 聚、抗炎	茯苓酸可通过抑制志贺毒素 II 性变异体 (SLT-IIe) 诱导肠黏膜血管内皮细胞 NO、ET-1 及血栓素 A2 (TXA2) 的过量分泌,缓解肠道微循环障碍,抑制血小板凝聚 ^[53] ,并且抑制可溶性细胞间黏附分子-1 (Sicam-1) 的过量分泌,以减弱白细胞与微血管内皮细胞之间的黏附,防止过多白细胞到达炎症部位,从而抑制炎症反应 ^[54] ;体外可以与大鼠肾胞浆膜醛固酮受体结合,可作为一种醛固酮受体拮抗剂发挥其利尿作用 ^[55]
4	茯苓	四环三萜类	猪苓酸等	利尿	通过利尿活性评价,茯苓乙醇提取部位为其活性部位,用 NMR 法对其化学成分进行分析,主要为茯苓酸、猪苓酸 C、去氢土莫酸、3-表去氢土莫酸、齿孔酸、去氢齿孔酸和去氢齿孔酮酸等四环三萜类成分 ^[56]

续表 4

序号	来源药材	化合物类型	活性成分/部位	作用	生物效应
5	茯苓	五环三萜类	齐墩果酸	抑制血管狭窄、抗炎、抗血小板凝聚	齐墩果酸能降低人脐静脉内皮细胞线粒体一氧化氮合酶 (mtNOS) 活性, 控制 mtNOS 和细胞色素 C (Cyto-C) 的产生, 对动脉粥样硬化具有抑制作用 ^[57] ; 抑制巨噬细胞炎症因子的表达, 作用机制可能与双向调节 MAPK 信号通路相关 ^[58] ; 通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸酯肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 和核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路抑制 IL-1 β 刺激的炎症因子的表达, 从而达到抗炎作用 ^[59] ; 明显抑制胶原及 ADP 诱导的小鼠血小板凝集, 抑制血栓形成 ^[60] ; 能够通过上调 MAPK 信号传导途径的环氧合酶-2 (COX-2) 诱导前列环素 (PGI ₂) 释放, 有助于维持血管稳态 ^[61]
6	桃仁	甾苷	苦杏仁苷	镇痛、抗炎	苦杏仁苷通过抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠 BV2 小胶质细胞 COX-2 和诱导型一氧化氮合酶的表达, 发挥抗炎活性 ^[62] ; 减少福尔马林诱导的大鼠疼痛, 可有效缓解炎症疼痛, 作用机制与 c-Fos 及炎症因子有关 ^[63]
7	桃仁、茯苓、赤芍	甾苷	胡萝卜苷	抗血小板凝聚	胡萝卜苷通过抑制活化的凝血因子 Xa (FXa) 发挥显著抗凝作用, 并且对基本的止血不产生影响 ^[64]
8	牡丹皮、赤芍	多酚类	没食子酸	镇痛、抗炎、抗氧化	没食子酸能显著抑制 LPS 诱导的小鼠 RAW264.7 细胞或 BV2 细胞的炎症因子的表达, 抑制 LPS 诱导的前列腺素 E ₂ 、前列腺素 F ₂ 、白三烯 B ₄ 和血栓素 B ₂ 的过量产生, 表现出抗炎活性, 可能是一种潜在的抗炎药物 ^[65] ; 降低反应性氧化代谢物的水平 ^[66]
9	牡丹皮、赤芍	酯类	PGG	镇痛	PGG 具有抗癌、抗氧化和抑制血管生成作用, 可改善缺血再灌注损伤 (IRI) 诱导的 AKI 大鼠肾小管损伤, 包括肾小管功能障碍和微血管形成 ^[67]
10	牡丹皮、赤芍	芳香羧酸	苯甲酸衍生物	镇痛、抗肿瘤	苯甲酸衍生物通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 阻止癌细胞生长, 通过筛选发现 DHBA (具-OH 基团的苯甲酸) 是一种强有力的 HDAC 抑制剂, 可以更有效地抑制癌细胞的生长 ^[68]
11	牡丹皮、赤芍	甾苷	苯甲酰芍药苷等	镇痛、抗炎	牡丹皮甲醇提取物中芍药苷 A、芍药苷 B、芍药苷、苯甲酰芍药苷、4-O-甲基芍药苷通过抑制 COX-1 和 COX-2 活性发挥抗炎作用 ^[69]
12	牡丹皮、赤芍	甾苷	芍药苷	镇痛、抗炎、抗血小板凝聚	芍药苷镇痛作用优于芍药内酯苷, 能有效减少因醋酸扭体法导致的小鼠疼痛模型的扭体次数, 其镇痛作用机制可能与升高大脑皮层及血清中 β -EP 水平, 减少 PGE ₂ 分泌有关 ^[70] ; 抗炎机制可能是通过活化过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (PPAR α) 信号通路提高 PPAR α 蛋白的表达, 减少 TNF- α 、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 含量, 从而减轻炎症反应 ^[71]
13	牡丹皮、赤芍	甾苷	氧化芍药苷等	抗血小板凝聚	氧化芍药苷、四乙酰葡萄糖、五去甲基葡萄糖及苯甲酰芍药苷 4 种活性物质通过抑制血小板活化显著促进血液循环并缓解血液凝滞 ^[72]
14	牡丹皮、赤芍、黄芩肉桂		丹皮酚	镇痛、抗炎、抗血小板凝集、抗肿瘤	丹皮酚能明显降低子宫内异位症大鼠模型血清中 IL-1、IL-6 的含量并能改善血液黏度, 从而减轻炎症反应 ^[73] ; 体内抗动脉粥样硬化的机制可能为通过上调自噬并激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) /雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 抑制血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖 ^[74] ; 通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 和骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 信号传导而减少 LPS 诱导的内皮功能障碍和细胞凋亡 ^[75] ; 促进 miR-126 的表达以抑制单核细胞及低密度脂蛋白导致的血管内皮细胞 (VEC) 细胞黏附, 并阻断 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的活化, 抑制血管炎症 ^[76]

续表 4

序号	来源药材	化合物类型	活性成分/部位	作用	生物效应
15	肉桂		肉桂挥发油	镇痛、抗血小板聚集	肉桂油对小鼠离体子宫收缩的频率和幅度均有明显的抑制作用,且存在浓度效应依赖关系,其中的桂皮醛可能是抑制子宫平滑肌收缩的有效成分 ^[77] ;肉桂油能明显减轻由醋酸及催产素引起的小鼠腹部疼痛,且呈剂量效应依赖关系 ^[78] ;肉桂石油醚部位和氯仿 2 个部位主要含有挥发油等低极性成分,2 个部位均可以使大鼠凝血时间延长,并明显改善急性血瘀大鼠血液流变性,有抗凝及活血化瘀的功效 ^[79] ;肉桂挥发油能抑制由 ADP 诱导的家兔血小板凝集作用 ^[80]
16	茯苓	四环三萜类	茯苓三萜	利尿、抗炎、抗肿瘤	茯苓利尿活性部位乙醇提取物主要成分为四环三萜类 ^[81]
17	桃仁	—	桃仁油	抗血小板聚集	桃仁油中所含三油酸甘油酯具有抗凝血活性,凝血时间延长率为 37% ^[82] ;桃仁脂肪油对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集有不同程度的抑制作用

4 展望

中药复方物质基础研究目前的研究思路主要是从临床疗效入手,根据复方的功能主治和配伍理论,建立适当的药理模型,通过多种技术和方法探究发挥药效的物质基础。但现今对中药复方物质基础的研究仍处于瓶颈期,主要的问题在于:现今对药效物质基础的研究大多数采用血清药理学和药物化学方法,主要是动物实验,但中药复方是通过几千年的临床经验累积而成,应立足于人体,回归人体,有些有效成分产生于人体的吸收、代谢过程中,而非简单的对动物的“效”;中药讲究炮制、配伍,在配伍及炮制过程中,药物之间会发生化学变化,究其发挥药效的物质为炮制或者配伍过程中新产生的物质还是在人体中经酶等物质催化新产生的物质都有待明确;中药复方是一个复杂的整体,其中发挥药效作用的可能为单体成分也可能是多种成分共同作用,脱离整体谈部分并不严谨;中药复方成分繁多,一个复方中有效成分的确定不能完全复制到含有类似药物的其他复方中去,增大了研究工作的繁杂程度。

我国对桂枝茯苓方的研究多集中于药理作用、临床应用及古籍文献的整理归纳,对于其治疗妇科血瘀证这一主要功效的物质基础研究相对较少,且研究主要采用整方分析和拆方分析法、血清药理学和血清药物化学法、代谢组学法,只能初步阐明其物质基础,还需综合运用其他先进手段对物质基础进一步探究。

近几年桂枝茯苓方以“Guizhi Fuling Pills”

“Keishibukuryogan”“Gyejibokryeonghwan”等名称被日本、韩国等国家进行研究,作为中国传统经方,要进行其他深入研究同时走出国门与世界接轨,研究其药效物质基础是必要条件也是关键所在。因此,有必要对桂枝茯苓方中主要药效成分进行总结,对于其深入研究及新药开发具有重要意义。

参考文献

- [1] 孙 兰, 李家春, 周 军, 等. 桂枝茯苓胶囊对肾上腺素诱导大鼠实验性肠系膜微循环障碍的改善研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 8-12.
- [2] 周雪梅, 陈 姝, 徐海榛, 等. 桂枝茯苓丸新解 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(5): 673-674.
- [3] 谭保平, 邵 乾, 邵家德. 桂枝茯苓方中桂枝、芍药的本草考证 [J]. 广西中医药, 2014, 37(6): 54-55.
- [4] 朱政中, 邵 乾. 桂枝茯苓方中芍药品种应用评析 [J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(3): 19-20.
- [5] 魏贤坤, 邵家德, 宛宜文. 桂枝茯苓胶囊中芍药品种疑析 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 868.
- [6] 王 付, 王林玉. 桂枝茯苓丸方证思考与探索 [J]. 中华中医杂志, 2016, 31(7): 2618-2620.
- [7] 秦泗涟, 马利华, 贾晓斌, 等. 桂枝茯苓方物质基础及其制剂质量控制模式研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 270-273.
- [8] 廖正根, 平其能, 萧 伟, 等. 桂枝茯苓胶囊中有效成分的大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 303-307.
- [9] 刘 新, 马 成, 盛 萍, 等. 茯苓与桂枝配伍对小鼠利尿的实验研究 [J]. 新疆中医药, 2009, 27(5): 45-48.
- [10] 周 蓓. 桂枝桃仁及其配伍对抗凝血作用影响的研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(1): 62-63.
- [11] 柴丽娜, 杜惠兰. 关于妇科血瘀证发病机理的研究 [J]. 中医杂志, 1997, 38(2): 102-103.
- [12] 许丽绵, 宋 红. 《金匱要略》对妇科血瘀证证治述要 [J]. 中医药刊, 2003, 21(10): 1727-1775.

- [13] 梁文珍. 浅析妇科血瘀证 [J]. 安徽中医学院学报, 1997, 16(4): 3-5.
- [14] 刘玉祁, 余延芬, 朱江, 等. 基于调查的中重度原发性痛经中医病因病机探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 57-61.
- [15] 郑玮琳, 翁衡, 梁雪芳. 基于数据挖掘的古代痛经方药运用规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 1011-1015.
- [16] 肖新春, 刘霞. 血水同病乃子宫内膜异位症病机关键 [J]. 陕西中医, 2013, 34(10): 1378.
- [17] 姜彦, 应翩, 任辉, 等. 治疗子宫腺肌症经验 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 115-116.
- [18] 张军会, 王永辉, 周文静, 等. 中医辨治慢性盆腔炎经验 [J]. 河北中医, 2015, 37(3): 429-430.
- [19] 王敏杰, 王丽莉, 张铁军. 治疗慢性盆腔炎中药的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 461-466.
- [20] 司银套, 申贝贝, 常宁甫. 乳腺增生病中医发病机制与防治思路浅探 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 3-5.
- [21] 樊凤英. 浅谈乳腺增生病的治疗 [J]. 江苏中医药, 2009, 41(11): 20-21.
- [22] 尉万春, 李成卫, 沈绍功. 子宫肌瘤虚瘀同治整体治疗方案设计 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 173-175.
- [23] 戚益铭, 沈敏鹤, 阮善明, 等. 乳腺癌病因病机及中医证治的研究进展 [J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(5): 81-83.
- [24] 朴胜华, 罗朵生. 中药物质基础研究方法评述 [J]. 中国药房, 2012, 23(23): 2194-2196.
- [25] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [26] Sun L, Liu L, Zong S, et al. Traditional Chinese medicine Guizhi Fuling capsule used for therapy of dysmenorrhea via attenuating uterus contraction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 273-279.
- [27] 王振中, 范麒如, 窦霞, 等. 桂枝茯苓胶囊抑制小鼠离体子宫收缩效应及其物质基础评价 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 609-611.
- [28] 曹泽戩, 丁玥, 苏真真, 等. 分子烙印-活性筛选结合评价桂枝茯苓胶囊主要成分活性贡献度研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2420-2427.
- [29] 仲云熙, 金孝亮, 谷世寅, 等. 基于抗炎活性的桂枝茯苓胶囊抗痛经作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(10): 1095-1102.
- [30] 陶晓倩, 李娜, 曹亮, 等. 桂枝茯苓胶囊中主要成分对子宫肌瘤细胞增殖及小鼠离体子宫收缩活动的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 91-96.
- [31] 萧伟, 曹亮, 范麒如, 等. 基于生物网络的桂枝茯苓胶囊作用机理研究 [J]. 计算机与应用化学, 2012, 29(12): 1455-1459.
- [32] Terawaki K, Noguchi M, Yuzurihara M, et al. Keishibukuryogan, a traditional Japanese medicine, inhibits platelet aggregation in guinea pig whole blood [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2015, 2015: 295706.
- [33] 孙兰, 林楠, 吕耀中, 等. 桂枝茯苓胶囊对大鼠慢性盆腔炎的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 21-24.
- [34] 唐兴梅, 李芳, 刘莉娜, 等. 桂枝茯苓胶囊及其成分对 LPS 诱导 RAW264.7 细胞产生炎症介质的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(20): 6-8.
- [35] 张珍珍, 张新庄, 李娜, 等. 桂枝茯苓胶囊及其活性成分组合物抗炎作用与机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 993-998.
- [36] 王俨如, 李娜, 曹亮, 等. 应用高内涵技术研究桂枝茯苓胶囊抗炎及免疫调节活性成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1005-1011.
- [37] 范麒如, 王振中, 马宏跃, 等. 分子对接法虚拟筛选桂枝茯苓胶囊抗子宫肌瘤的潜在活性成分 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(2): 307-312.
- [38] 邓淑蓉, 潘宇政. 肉桂主要化学成分及药理作用研究概况 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 448-451.
- [39] 徐硕, 姜文清, 邱咏梅, 等. 茯苓的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3): 327-330.
- [40] 王仁芳, 范令刚, 高文远, 等. 桃仁化学成分与药理活性研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 426-429.
- [41] 赵强, 李莹, 孔令升, 等. 桃仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 天水师范学院学报, 2008, 28(2): 56-59.
- [42] 杨骅, 马继琴, 韩志云, 等. 丹皮酚对急性微循环障碍大鼠血管内皮细胞分泌的 ET-1 和 NO 的调控 [J]. 海峡药学, 2008, 20(6): 47-49.
- [43] 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [44] 尹权微, 李家春, 秦建平, 等. UPLC/Q-TOF-MS 快速分析桂枝茯苓胶囊的入血成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 83-86.
- [45] 李莉, 易醒, 肖小年. 肉桂油药理研究进展 [J]. 江西食品工业, 2010(4): 43-46.
- [46] 史青. 肉桂和肉桂醛对氧自由基诱导的自发性高血压大鼠离体主动脉收缩的抑制作用 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2003, 25(2): 95-96.
- [47] 周本杰, 李亚冰. 退热止痛散解热镇痛活性部位气相色谱-质谱分析 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2457-2458.
- [48] 鲍邢杰, 宿树兰, 段金殿. 肉桂挥发油及其抑制血小板聚集的效应成分分析 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2860-2861.
- [49] 黄敬群, 王四旺, 罗晓星. 肉桂油 β -环糊精包合物体内抗血栓作用实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(1): 126-127.
- [50] 马悦颖, 李沧海, 李兰芳, 等. 桂皮醛解热镇痛抗炎作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(12): 1336-1339.
- [51] 陈立平, 张慧萍, 陈光, 等. 肉桂油成分分析及肉桂醛体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(4): 327-330.
- [52] 金戈, 张婷, 王涛, 等. α -干扰素与肉桂酸对肺癌细胞增殖的抑制作用 [J]. 癌症, 2002, 21(8): 860-862.
- [53] 周宏超, 高立云, 范光丽, 等. 茯苓酸对 SLT-IIe 诱导大

- 鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中国兽医学, 2008, 38(10): 884-888.
- [54] 周宏超, 索占伟, 范光丽, 等. 茯苓酸对 SLT-IIe 诱导的大鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌 P-选择素、sICAM-1 及 TNF- α 的影响 [J]. 中国兽医学, 2009, 29(5): 628-631.
- [55] 邓刚民, 许津. 茯苓素: 一种潜在的醛固酮拮抗剂 [J]. 中国抗生素杂志, 1992, 17(1): 34-37.
- [56] 田婷, 陈华, 殷璐, 等. 茯苓和茯苓皮水和乙醇提取物的利尿作用及其活性成分的分离鉴定 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(1): 57-62.
- [57] 王玉, 韩志武. 齐墩果酸对氧化损伤人脐静脉内皮细胞线粒体中一氧化氮合酶的调控作用 [J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2617-2620.
- [58] 吴青青, 王娟, 崔树娜, 等. 齐墩果酸抑制脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症反应 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2017, 38(3): 27-31.
- [59] 连俊江, 程彬峰, 高尧鑫, 等. 齐墩果酸对 IL-1 β 诱导的 SW982 细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 药学学报, 2016, 51(11): 1711-1716.
- [60] 刘玉兰, 王慧姝. 齐墩果酸对血小板功能的影响 [J]. 沈阳药学院学报, 1993, 10(4): 275-278.
- [61] Martínez-González J, Rodríguez-Rodríguez R, González-Díez M, et al. Oleanolic acid induces prostacyclin release in human vascular smooth muscle cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism [J]. *J Nutr*, 2008, 138(3): 443-448.
- [62] Yang H Y, Chang H K, Lee J W, et al. Amygdalin suppresses lipopolysaccharide-induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells [J]. *Neurol Res*, 2007, 29 (Suppl 1): 59-64.
- [63] Hwang H J, Kim P, Kim C J, et al. Antinociceptive effect of amygdalin isolated from *Prunus armeniaca* on formalin-induced pain in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1559-1564.
- [64] 张艳玲. 王不留行、桃仁和郁金中抑制 FXa 活性成分研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [65] Cheng Y, Zhao J, Tse H F, et al. Plant natural products calycosin and gallic acid synergistically attenuate neutrophil infiltration and subsequent injury in isoproterenol-induced myocardial infarction: A possible role for leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase? [J]. *Oxidat Med Cell Longev*, 2015, 2015: 434052.
- [66] Matsubara Y, Matsumoto T, Sekiguchi K, et al. Oral administration of the Japanese traditional medicine Keishibukuryogan-ka-yokuinin decreases reactive oxygen metabolites in rat plasma: Identification of chemical constituents contributing to antioxidant activity [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 256.
- [67] Park J H, Kho M C, Oh H C, et al. 1,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucose from *Galla rhois* ameliorates renal tubular injury and microvascular inflammation in acute kidney injury rats [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(4): 785-800.
- [68] Anantharaju P G, Reddy B D, Padukudru M A, et al. Naturally occurring benzoic acid derivatives retard cancer cell growth by inhibiting histone deacetylases (HDAC) [J]. *Cancer Biol Therapy*, 2017, 18(7): 492-504.
- [69] Zhu X. New monoterpene glycosides from the root cortex of *Paeonia suffruticosa* and their potential anti-inflammatory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(5): 301-305.
- [70] 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂ 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918.
- [71] 郝霁萍, 高宇勤, 贺少辉, 等. 芍药苷预处理激活 PPAR α 对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤保护的作用研究 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(11): 1888-1890.
- [72] Qiu H, Zhang L, Zhu M, et al. Capture of anti-coagulant active ingredients from *Moutan Cortex* by platelet immobilized chromatography and evaluation of anticoagulant activity in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 235-244.
- [73] 王桐生, 王艳华, 吴德玲, 等. 丹皮不同提取物对子宫内异位症模型大鼠血液流变学及细胞因子的影响 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1649-1652.
- [74] Wu H, Song A, Hu W. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2017, 8: 948.
- [75] Choy K W, Lau Y S, Murugan D, et al. Paeonol attenuates LPS-induced endothelial dysfunction and apoptosis by inhibiting BMP4 and TLR4 signaling simultaneously but independently [J]. *J Pharmacol Experim Therap*, 2018, 364(3): 420-432.
- [76] Yuan X, Chen J. Paeonol promotes microRNA-126 expression to inhibit monocyte adhesion to ox-LDL-injured vascular endothelial cells and block the activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1871-1878.
- [77] 安福丽, 张仲, 康兰芳, 等. 肉桂挥发性成分抑制小鼠离体子宫收缩的研究 [J]. 河北医药, 2009, 31(13): 1544-1545.
- [78] Sun L, Liu L N, Li J C, et al. The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl inhibits oxytocin-induced uterine contraction *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 107-114.
- [79] 曾俊芬, 鲁建武, 宋金春. 肉桂活性部位对大鼠凝血功能及血液流变学的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(21): 1937-1940.
- [80] 王波, 龚伟, 陈国宝, 等. 肉桂挥发性成分的气相色谱/质谱分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 941-943.
- [81] 赵宇辉, 唐丹丹, 陈丹倩, 等. 利尿药茯苓、茯苓皮、猪苓和泽泻的化学成分及其利尿作用机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 594-599.
- [82] Wilson R. Chain separation of monounsaturated fatty acid methyl esters by argentation thin-layer chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2001, 905(1/2): 251-257.