

· 综述 ·

温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展

高喜梅<sup>1,2</sup>, 贾萌<sup>1,2</sup>, 池玉梅<sup>1</sup>, 赵晓莉<sup>1,2</sup>, 乔宏志<sup>1,2\*</sup>, 狄留庆<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京中医药大学 药学院, 南京 210023;

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 南京 210023)

〔摘要〕 温胆汤为经典中药方剂,由法半夏、竹茹、枳实、陈皮、生姜、甘草片组成,具有理气化痰,和胃利胆之功效。现代临床研究证明其对抑郁症、失眠症、精神分裂症、阿尔茨海默症等神经系统疾病具有良好的治疗作用。但因其所含化学成分复杂,现有研究结果零散,对该方的物质基础及配伍原理尚缺乏系统性的认识。作者围绕该方主治的神经系统疾病,根据古方渊源及现代研究实例,从方中单味药角度切入,梳理和汇总了组成药物的活性成分和起效机制,并关注各药味配伍前后对组分构成和功效传递的影响,判断组方意图和取舍的合理性。在此基础上,综合辨识方中能有效治疗神经系统疾病的潜在成分及起效路径,形成对温胆汤组分-效能相关关系的整体认识。通过本综述的归纳整理,期望发现温胆汤功效物质基础的科学脉络和质量标准的关键技术要素,明确未来的研究方向,为深入揭示温胆汤的物质基础和疗效机制、进一步开展经典名方的二次开发和新型制剂设计提供有价值的参考。

〔关键词〕 温胆汤; 神经系统疾病; 药效物质基础; 作用机制; 研究进展

〔中图分类号〕 R2-0;R22;R285. 5;R289;R284. 1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2019)10-0188-09

〔doi〕 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20190907

〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190117. 1432. 026. html>

〔网络出版时间〕 2019-01-18 11:21

Material Basis and Action Mechanism of Wendantang in Treatment of Nervous System Diseases

GAO Xi-mei<sup>1,2</sup>, JIA Meng<sup>1,2</sup>, CHI Yu-mei<sup>1</sup>, ZHAO Xiao-li<sup>1,2</sup>, QIAO Hong-zhi<sup>1,2\*</sup>, DI Liu-qing<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of traditional Chinese medicine, Nanjing 210023, China)

〔Abstract〕 Wendantang (WDT) is a classical traditional Chinese medicine prescription composed of Pinelliae Rhizoma, Bambuseae Caulis in Taenias, Aurantii Fructus Immaturus, Citri Reticulatae Pericarpium, Zingiberis Rhizoma Recens, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, with the effect in regulating Qi-movement and phlegm and relieving stomach and gallbladder. The clinical studies have proved that WDT has significant therapeutic effects on depression, insomnia, schizophrenia, Alzheimer’s disease and other nervous system diseases, but wihtout systematic understanding of material basis and compatibility principle because of the complex chemical composition and the scattered research results. Focusing on the neurological diseases and based on the origin of ancient recipes and modern research examples, the author sorted out and summarized the active ingredients constituting the recipe, paid attention to the effect of the compatibility on the composition and efficacy transmission, and judged the

〔收稿日期〕 20180912(013)

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81503259);江苏省自然科学基金项目(BK20151002);中国科协青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC1-01);江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

〔第一作者〕 高喜梅,在读硕士,从事中药药剂学研究,Tel: 025-85811521,E-mail: gaoximei1996@ 163. com

〔通信作者〕 \* 乔宏志,博士,副教授,硕士生导师,从事中药药剂学研究,Tel: 025-85811521,E-mail: qiaohz@ njucm. edu. cn;

\* 狄留庆,博士,教授,博士生导师,从事中药药剂学研究,Tel: 025-85811521,E-mail: diliuqing928@ 163. com

rationality of composition intention and selection. On this basis, it comprehensively identifies the potential components and effective paths that can well treat the nervous system diseases, and had the overall understanding about mutual relationship between composition and efficiency. In this article, we expect to find its scientific basis of effective materials and the key technology of quality standards, and define the direction of future research, so as to provide valuable reference for secondary development and new preparations designed of classic prescriptions.

[Key words] Wendantang; nervous system diseases; pharmacodynamic material basis; action mechanism; research progress

温胆汤是中药方剂的杰出代表,其作为一款疗效确切的化痰经典方,在临床上有广泛的应用。中医认为痰火上扰、痰湿内阻均可导致神经系统疾病<sup>[1]</sup>,故古今各医家多借温胆汤的化痰之功治疗神经性症候,并取得较好的效果。历经数代医家的反复实践和总结<sup>[2-5]</sup>,温胆汤在应用时已能够做到辨证精细、灵活取药、随证加减,但由于神经系统的复杂性、个体化差异、中药复方成分的多样性以及作用机制的多层次性,使温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础与作用机制长期处于模糊状态,尤其缺乏对全方整体性的认识,给经典名方的现代开发和精准应用带来困难。基于此,笔者从 CNKI, Pubmed 等数据库中检索了近十年与温胆汤及所含中药相关的文献,将方中涉及的各单味药从化学成分及作用机制角度进行归纳汇总,同时引入涉及方中药味配伍关系的研究,旨在打破资料碎片化的现状,为温胆汤的系统研究提供更为完整的信息,以期从中发现和梳理出能够反映温胆汤组方特点的整体性研究脉络和研究方法,推动温胆汤的科学开发和临床应用。

### 1 温胆汤的渊源

温胆汤源于南北朝名医姚僧垣所撰的《集验方》,始见于唐代孙思邈的《备急千金要方》,该书记载:“大病后,虚烦不得眠,此胆寒故也,宜服此温胆汤方,法半夏、竹茹、枳实各二两,橘皮三两,生姜四两,甘草片一两。”南宋陈无择的《三因极-病证方论》中所载温胆汤“法半夏、竹茹、枳实各二两,陈皮三两,甘草片一两,茯苓一两半。上锉为散,每服四大钱,水一盞半,加生姜 5 片,大枣 1 枚,煎七分,去渣,食前服”,实乃《千金方》中温胆汤加茯苓、大枣演化而来,所治病证为“心胆虚怯,触事易惊,或梦寐不祥,或异象惑,或短气悸乏,或复自汗,四肢浮肿,饮食无味,心虚烦闷,坐卧不安”。针对温胆汤,历代医家多有加减化裁的灵活运用,以适应具体病机病症或调节治疗力度,但均保留了最基本的组方和功效<sup>[1]</sup>。

温胆汤以法半夏为君,燥湿化痰,降逆和胃;竹

茹为臣,清胆和胃、止呕除烦,二者相伍,既化痰和胃,又清胆热;枳实、陈皮理气化痰,生姜和中培土且制半夏之毒,为佐药;佐使以甘草片,益脾和中,调和诸药。在临床功用方面,温胆汤实为“清胆汤”,多用于清胆内湿弊,除胆内痰邪,用于治疗精神、神经性疾病,如宋代名医刘浴德以温胆汤治疗胆涎沃心的痫症,周文采用之治疗病后虚烦不得卧,张景岳用其治疗郁证等<sup>[6]</sup>。

### 2 温胆汤治疗神经系统疾病的现代临床研究

现代医家将温胆汤用于治疗抑郁症、失眠症、精神分裂症、阿尔茨海默症等神经系统疾病,多有成效。黄丽红等<sup>[1]</sup>和何保军等<sup>[8]</sup>分别采用温胆汤加减方及温胆汤联合西药治疗中风后抑郁症,通过对比分析两组患者治疗后的总有效率、汉密尔顿抑郁量表评分、临床神经功能缺损程度以及用药不良反应,认为该方与西药相比具有明显的优越性,且联合治疗组比单用西药组的疗效更加显著。费园<sup>[9]</sup>以匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和中医证候进行评分,以 PSQI 减分率为评价指标,证明柴胡温胆汤治疗失眠的疗效比西药艾司唑仑更显著,可明显改善患者心烦口苦、胸闷脘痞等相关症状。张明瑞等<sup>[10]</sup>发现Ⅱ型精神分裂症患者服用温胆汤后相关症状减轻,疗效与西药氨磺必利相当,且安全性更好。另外,温胆汤的现代临床数据普遍认为其对阿尔茨海默症、癫痫等神经系统疾病有较好的干预效果,如通过实验对比两组患者认知功能恢复时间、治疗总时间、药物致不良反应例数、老年轻度认知障碍的药物治疗总有效率等指标,发现老年轻度认知障碍的患者采用加味温胆汤治疗后,可以在短时间内改善认知功能,减少药物不良反应<sup>[11-12]</sup>。综上所述,温胆汤在神经系统疾病的调节方面具有确切的疗效,这为温胆汤的实验研究奠定了临床基础。

### 3 温胆汤各单味药相关活性成分及作用机制

3.1 半夏 半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* 的干燥块茎,功效为燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,用于治疗湿痰寒痰,咳喘痰多,痰饮眩悸,

风痰眩晕,痰厥头痛,呕吐反胃,胸脘痞闷,梅核气等症。半夏的活性成分主要为生物碱类、有机酸类和蛋白质类。生物碱包括麻黄碱、胆碱、鸟苷、胸苷、次黄嘌呤核苷等,其中以麻黄碱为主成分;有机酸类主要为脂肪酸,包括棕榈酸,硬脂酸,油酸,琥珀酸, $\alpha$ -亚麻酸, $\beta$ -亚麻酸等,其中亚油酸和棕榈酸分别为

不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸的主要成分;蛋白质类主要以凝集素的报道见多,凝集素既是半夏的活性成分,也是其主要毒性物质。各活性成分及其作用机制见表 1。除上述成分外,半夏中多糖类成分的含量也较高,其中以半夏淀粉为主,且不同产地、不同炮制方法的半夏品种中淀粉含量均有较大差别<sup>[13-14]</sup>。

表 1 半夏治疗神经系统疾病的活性成分及作用机制

Table 1 Active ingredient and action mechanism of Pinelliae Rhizoma in treatment of nervous system diseases

| 疾病类型   | 物质基础         | 作用机制                                                                                                                                                                   | 文献   |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 帕金森病   | 半夏总生物碱       | 上调中脑黑质区热休克蛋白 70 (HSP70) 的表达;提高总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 的活性和羟基的抑制能力;降低丙二醛 (MDA) 含量和半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 活性,上调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 和下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达                     | [15] |
| 癫痫     | 半夏总生物碱       | 增加脑内一致性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的含量, GABA 激活 GABA <sub>A</sub> , GABA <sub>C</sub> 或 GABA <sub>B</sub> 受体,调节相关离子通道的开关,改变离子流的变化,抑制兴奋性神经递质的释放,从而使得谷氨酸 (Glu) 通道的兴奋性毒性减弱 | [15] |
| 呕吐     | 半夏甲醇提取物及水提取物 | 通过十二指肠和小肠激活胃迷走神经传出                                                                                                                                                     | [15] |
| 失眠     | 生物碱、挥发油、脂肪酸等 | 降低组织细胞内一些酶的活性,从而抑制中枢神经系统,起到镇静催眠的作用                                                                                                                                     | [15] |
| 惊厥     | 半夏总生物碱       | 尚不明确                                                                                                                                                                   | [16] |
| 外周神经作用 | 半夏凝集素        | 促进 Ca <sup>2+</sup> 内流,提高细胞内 Ca <sup>2+</sup> 浓度,从而易化神经递质释放                                                                                                            | [17] |

**3.2 生姜** 生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* 的新鲜根茎,功效为解表散寒、温中止呕、化痰止咳、解鱼蟹毒,用于风寒感冒,胃寒呕吐,寒痰咳嗽,鱼蟹中毒等症。目前有报道的姜中化学成分有 200 多种,其结构类型主要为挥发油、姜辣素、二苯基庚烷 3 大类。挥发油类主要以倍半萜烯类和氧化倍半萜烯类化合物为主,其中以  $\alpha$ -姜烯的含量最高;姜辣素类可分为姜酚、姜烯酚、姜酮、姜二酮、姜二醇等不同类型,其中以 6-姜辣素的含量最高;二苯基庚烷类研究较少,目前研究已分离出 1,5-环氧-3-羟基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷等成分。黄酮类成分也是生姜的另一类活性物质,主要含有槲皮素、芸香苷、儿茶素、表儿茶素、山柰酚、黄酮醇等<sup>[18]</sup>。

生姜中的各活性成分为其治疗神经系统疾病奠定了物质基础。现代中药炮制过程中也常以姜汁为辅料改变药性,增强温中止呕效果。呕吐为多种疾病所伴有的典型症状,现代研究证明多巴胺 2 受体 (DA2),5-羟色胺 3 受体 (5-HT3),神经激肽-1 受体 (NK1R) 等大量受体与该症状密切相关<sup>[15]</sup>,生姜也被认为可能通过调控上述神经受体而起效,相关研究结果见表 2。

**3.3 枳实** 枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* 及其栽培变种或甜橙 *Citrus sinensis* 的干燥幼果,有破气消积、化痰散痞之功效,主要用于积滞内停,痞满胀痛,泻痢后重,大便不通,痰滞气阻,胸痹,结胸,脏器下垂等症。枳实中的活性成分主要为生物碱、黄酮和挥发油类。其中生物碱包括辛弗林、*N*-甲基酪胺,乙酰去甲辛弗林等;黄酮大多为二氢黄酮、黄酮、多甲氧基黄酮,包括橙皮苷、柚皮苷、橙皮素、柚皮素、新橙皮苷、芸香柚皮苷、异橙皮苷等,其中以柚皮苷、新橙皮苷含量较高;挥发油类以柠檬烯,芳樟醇, $\alpha$ -蒎烯, $\beta$ -蒎烯,石竹烯,柠檬醛,十六烷酸等单萜化合物和单萜含氧衍生物为主,其中以柠檬烯含量最高、芳樟醇含量次之<sup>[23]</sup>。

在神经系统疾病的调节方面,枳实中活性成分主要用于治疗抑郁症。比如,王晶晶<sup>[24]</sup>发现辛弗林可通过调节大鼠大脑皮层内的 NE,5-HT 水平或皮质酮含量发挥抗抑郁作用;蔡莉等<sup>[25]</sup>探究橙皮苷对慢性应激抑郁大鼠行为学的影响机制,发现橙皮苷可增加下丘脑室旁核糖皮质激素受体 (GR) 的表达,恢复糖皮质激素的负反馈调节作用,下调异常活化的下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (CRF) 的功能,进而维持 HPA 轴的稳态;另有文献报道枳壳醇

表 2 生姜治疗神经系统疾病的活性成分及作用机制

Table 2 Active ingredient and action mechanism of Ginger in treatment of nervous system diseases

| 疾病类型   | 物质基础       | 作用机制                                                                                                          | 文献   |
|--------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 呕吐     | 姜酚与姜烯酚     | 拮抗 5-HT3 受体,抑制神经冲动由迷走神经传入呕吐中枢                                                                                 | [19] |
|        | 姜辣素        | 可抑制外周和中枢 NK1R, c-Fos 基因及血浆胆囊收缩素 (CCK), 降钙素基因相关肽 (CGRP), 胃动素 (MTL) 的异常表达                                       | [20] |
| 阿尔茨海默症 | 乙醇提取物      | 增加乙酰胆碱酯酶抑制剂的活性                                                                                                | [21] |
|        | 水提取物       | 具有抗乙酰胆碱酯酶的作用, 可加强胆碱能神经元的功能, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 降低大脑 MDA 的含量                                                  | [21] |
|        | 姜黄素        | 可降低慢性应激模型大鼠血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 和皮质酮的量                                                           | [21] |
|        | 6-姜酚       | 恢复 $\beta$ -淀粉样蛋白 25 ~ 35 ( $A\beta_{25-35}$ ) 减少的内源抗氧化谷胱甘肽水平, 上调抗氧化酶 mRNA 和蛋白的表达, 抑制 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞凋亡 | [21] |
|        | 槲皮素        | 显著减弱下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 机能亢进以及显著抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (CRF) mRNA 的表达                                              | [22] |
|        | 姜黄素、多糖、姜辣素 | 显著提高痴呆模型小鼠脑组织中的 SOD 水平, 过氧化氢酶 (CAT), 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性, 降低 MDA 的含量, 清除自由基、提高抗氧化能力                        | [22] |
|        | 山柰酚        | 作为一种潜在的单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs), 能够抑制单胺氧化酶的活性, 使去甲肾上腺素 (NA 或 NE), 5-HT 和 DA 等单胺类神经递质不被降解, 进而使得突触间隙的胺类水平升高, 从而起到抗抑郁作用  | [22] |
|        |            |                                                                                                               |      |

提物能增强海马 GR mRNA, 海马及皮层脑源性神经营养因子 (BDNF) mRNA 表达, 还能降低血清皮质酮, 增加糖皮质激素受体的表达, 从而调节 HPA 轴的活动发挥抗抑郁作用<sup>[26]</sup>, 此结论为枳实治疗神经系统疾病的作用机制研究提供了一定的实验依据。

**3.4 陈皮** 陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* 及其栽培变种的干燥成熟果皮, 功效为理气健脾、燥湿化痰, 用于脘腹胀满, 食少吐泻, 咳嗽痰多。陈皮与枳实同属芸香科植物, 均具理气之功, 其主要活性成分与枳实类似, 含有生物碱、黄酮、挥发油、多糖、香豆素、三萜类等成分。辛弗林是陈皮中目前文献报道含量最高的生物碱; 陈皮黄酮以橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷为主, 乙酸乙酯提取物中的总黄酮含量显著高于其他提取部位; 挥发油的主要成分为右旋柠檬烯、柠檬醛等; 陈皮中多糖的含量较高, 因可作为广谱免疫促进剂而备受关注<sup>[27-28]</sup>。目前已有文献报道陈皮对抑郁症的治疗作用。例如, 与模型对照组比较, 陈皮提取物组能显著改善抑郁小鼠行为学指标, 显著提高海马 BDNF 含量。故认为陈皮提取物对抑郁模型小鼠有一定的治疗作用, 推测其机制可能与增加海马 BDNF 有关<sup>[29]</sup>。

**3.5 甘草** 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis*, 胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* 的干燥根和根茎, 功效为补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药, 主要用于脾胃虚弱, 倦怠乏力, 心悸气短, 咳嗽痰多, 脘

腹、四肢挛急疼痛, 痈肿疮毒, 缓解药物毒性、烈性等。甘草的活性成分主要为三萜类、黄酮、生物碱、多糖等, 其中三萜类成分主要含有甘草酸 (甘草甜素)、甘草次酸等, 甘草酸为甘草的甜味成分, 在甘草中常以钾盐、钙盐形式存在, 甘草次酸是甘草酸的水解产物, 均具有生理活性强、含量高等特点; 黄酮类成分主要含有甘草苷、甘草苷元、异甘草苷、异甘草苷元、甘草素等; 生物碱类为四氢喹啉类化合物; 多糖类大多为中性多糖<sup>[30]</sup>。上述活性成分治疗神经系统疾病的作用机制见表 3。

**3.6 竹茹** 竹茹为禾本科植物青秆竹 *Barnbusa tuldoides* 大头典竹 *Sinocalamus beecheyanus* var. *pubescens* 或淡竹 *Phyllostachys nigra* var. *henonis* 的莲秆的干燥中间层。功效为清热化痰、除烦、止呕, 用于痰热咳嗽, 胆火挟痰, 惊悸不宁, 心烦失眠, 中风痰迷, 舌强不语, 胃热呕吐, 妊娠恶阻, 胎动不安等症。目前对竹茹有效化学成分的研究报道比较少。姚晓宝<sup>[37]</sup>用 CO<sub>2</sub> 超临界流体萃取技术提取竹茹三萜类化合物, 采用柱层析和高速逆流色谱 (HSCCC) 两种不同方法分离制备三萜类化合物中的木栓酮和羽扇豆烯酮, 并用气相色谱法测定二者的含量。张建友等<sup>[38]</sup>分别测定了竹茹提取物的 pH 及所含总黄酮、总糖、蛋白质、内酯、氨基酸和有机酸的含量。结果表明, 竹茹提取物呈酸性, 各类成分中以内酯的含量最高。此外, 有研究发现竹茹中还含有腺苷、苜蓿素等成分<sup>[39]</sup>。

表 3 甘草治疗神经系统疾病的活性成分及作用机制

Table 3 Active ingredient and action mechanism of Glycyrrhizae Radix in treatment of nervous system diseases

| 疾病类型   | 物质基础          | 作用机制                                                                                                            | 文献      |
|--------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 抑郁     | 甘草苷           | 能逆转 IL-1 $\beta$ 和皮质醇的升高;能促进小鼠胚胎脑神经干细胞的增殖;能提高机体 SOD,清除自由基,阻止脂质的过氧化,减少 MDA 的生成,从而实现抗抑郁样作用                        | [31]    |
|        | 甘草查尔酮 A 和异甘草素 | 抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧化酶-2(COX-2)基因和蛋白水平表达和炎症介质 IL-6 的基因表达,还能上调过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )的基因表达     | [31]    |
|        | 甘草总黄酮         | 能增强中枢 5-HT 能神经功能或多巴胺能神经功能,而无中枢 $\beta$ -肾上腺素受体的激动效应;能保护应激状态下的海马神经元再生性损伤;降低皮质酮水平、保护海马内包括神经元在内的细胞再生能力             | [31]    |
| 癫痫     | 甘草甜素          | 与抑制脑组织及血清中高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的表达有关                                                                                 | [32]    |
|        | 甘草总黄酮         | 抑制神经元再生和苔藓纤维发芽;逆转 SOD 和 MDA 改变                                                                                  | [33]    |
| 脑缺氧    | 异甘草素          | 保护缺氧神经细胞膜稳定性,改善细胞膜的通透性,降低乳酸脱氢酶(LDH)的漏出量,从而稳定细胞内环境,提高神经细胞的抗缺氧能力;还能增加 SOD 的含量,减轻缺氧细胞的损伤程度,降低脂质过氧化引起的细胞膜损伤,保护膜稳定性。 | [34]    |
| 帕金森    | 甘草总黄酮         | 保护应激状态下的海马神经元再生性损伤;减轻发病过程中 DA 能神经元进行性变性                                                                         | [35]    |
| 阿尔茨海默症 | 甘草素           | 减轻 $\beta$ -淀粉样蛋白的神经毒性和其引起的细胞凋亡,还能促进神经干细胞的分化增殖,促进神经细胞的生长                                                        | [35]    |
|        | 异甘草素          | 抑制脑组织中 MAO 和 TChI 活性,降低脂质 MDA 含量                                                                                | [35]    |
|        | 甘草苷           | 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路进而促进海马神经元轴突的生长;抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路                                     | [35]    |
|        | 异甘草素          | 抑制脑组织中 MAO 和 TChI 活性,降低脂质 MDA 含量;减少活性氧的产生,降低 Caspase-3 的表达并提高组织 Bcl-2 的表达,从而减少 Ca <sup>2+</sup> 聚集,保护脑皮层细胞      | [35-36] |
| 缺血性脑损伤 | 甘草苷           | 减轻 $A\beta_{25\sim35}$ 所导致的原代神经细胞损伤;与 Notch 2, Nmur 2, Neurog 3, Nfl, Ntf5 等基因作用                                | [36]    |
|        | 甘草苷和光甘草定      | 诱导神经干细胞定向分化                                                                                                     | [36]    |
|        | 甘草甜素          | 抑制多形核白细胞(PMN)和毛细血管内皮细胞(CCEC)的黏附                                                                                 | [36]    |
|        | 异甘草素          | 提高受损脑内 ATP 含量、总腺苷酸水平值和能量负荷值,保护脑内 Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP 酶的活性;抑制脑 MDA 的含量和 SOD, CAT 和 GSH-Px 的活性   | [36]    |
| 学习记忆障碍 | 甘草酸           | 上调海马神经元 CX3CL1 释放,缓解炎症因子(IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ )的释放                                                      | [36]    |

在物质基础和作用机制研究方面,竹茹的研究资料也比较有限。有研究表明,竹茹超临界提取物能明显延长小鼠负重游泳时间,降低小鼠运动后的尿素氮和血乳酸含量,并明显延长小鼠爬杆时间及增加小鼠运动时肝糖元的含量,具有显著的抗疲劳效果<sup>[40]</sup>。竹茹水提取物的乙酸乙酯萃取部分可显著抑制牙龈叶琳单胞菌所致促炎因子的分泌,还可通过 Nrf-2/HO-1 信号通路缓解小鼠神经胶质细胞 BV2 和海马细胞 HT22 的炎症损伤,提示其对神经退行性相关疾病(如阿尔茨海默症等)可能具有潜在的治疗作用<sup>[41]</sup>。

4 温胆汤药味配伍的影响研究

4.1 配伍对化学成分的影响 温胆汤中各药味配伍对活性成分的影响可能体现在物理与化学变化两

个层面。文献研究表明,陈皮、竹茹共煎时橙皮苷的溶出率低于陈皮单煎时,而生姜、陈皮配伍后橙皮苷的量较单味药煎煮时显著增高<sup>[42-43]</sup>,这说明不同药味配伍对成分溶出有不同的效果;通过比较枳实-陈皮药对配伍前后挥发性成分的变化,发现药对中有 11 种成分在单味药中未能检出,证明配伍后改变了原药物的组成,也提示中药复方通过配伍的调整可实现对不同成分组成的调控。另外,在陈皮中能测出而在药对中消失的成分有 11 种,在枳实中测出而在药对中消失的成分有 16 种,其中有 1 种成分为枳实、陈皮所共有但未在药对中检测到,该结论暗示枳实-陈皮药对的药理、药效作用可能来源于单味药配伍后形成的新活性化合物群<sup>[44]</sup>。还有研究显示,枳实-生姜药对中的挥发油组分主要来自于单味药

生姜,且单味药枳实和生姜中的部分挥发油在药对中并未检测到,表明二者的成分或存在形式在配伍中可能发生了变化<sup>[45-49]</sup>;甘草片与法半夏配伍后的水煎液中甘草酸含量明显低于甘草片单独水煎液;生姜-半夏合煎液中的 6-姜酚,6-姜醇含量明显高于二者单煎液,并且生姜与生姜同煎后,可明显减少半夏的辣味,这与生姜可降低生半夏毒性的传统理解相一致,间接证明了温胆汤中生姜-半夏配伍的合理性。综上所述,方中各单味药配伍使用后化学成分的含量和种类均有不同程度的改变。这些变化可能引起活性成分群组成结构的变化,这或许是全方配伍后功效传递的化学物质基础与作用路径。

**4.2 配伍对相关功效的影响** 中药复方的治疗机制大多属于系统生物学范畴的多靶点药物治疗,一般通过多种活性成分作用于多个靶点而共同发挥复方的治疗效果。分析前文各单味药的作用机制可发现,生姜中的姜酚与姜烯酚以及半夏提取物均可通过拮抗 5-HT<sub>3</sub> 受体,抑制神经冲动由迷走神经传入呕吐中枢而达到止呕的效果;姜辣素还能通过抑制 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路以及线粒体膜电位和胞内游离 Ca<sup>2+</sup> 水平变化,显著抑制半夏中毒针晶和凝集素蛋白所致的中性粒细胞迁移,起到解毒效果<sup>[48]</sup>,这也证实了生姜-半夏药对配伍及姜制半夏的合理性;生姜中的山柰酚与枳实中的辛弗林可抑制 MAO 的活性,使 NA, 5-HT 和 DA 等单胺类神经递质不被降解,二者协同增加突触间隙的胺类水平,起到抗抑郁效果;枳实醇提物、辛弗林、姜黄素以及甘草总黄酮均可降低血清皮质酮含量,增加糖皮质激素受体的表达,从而抑制 HPA 轴的亢进状态;陈皮提取物与枳实复方制剂可增加海马 BDNF 而达到抗抑郁效果,暗示温胆汤中陈皮与枳实配伍使用的必要性;竹茹水提物和甘草苷可分别调节 Nrf-2/HO-1 信号通路,MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,缓解小鼠神经胶质细胞 BV2 和海马细胞 HT22 的炎症损伤、促进海马神经元轴突的生长,从而起到协同治疗的效果;半夏总生物碱、姜黄素、姜辣素、甘草苷以及异甘草素等均可通过抗氧化应激作用治疗帕金森病、阿尔茨海默症和抑郁症,提示温胆汤通过组方的优化配伍可同时治疗多种神经系统疾病或治疗由某种神经系统疾病引发的一系列神经异常反应,为温胆汤治疗临床疑难杂症提供了参考。综上所述,温胆汤中各活性成分在分子、细胞等不同层面的协同作用间接印证了复方配伍的科学性和合理性,为该方在临床上

治疗神经系统疾病提供了理论依据,同时也为进一步研究方中其他药对间的配伍机制提供了思路。

5 温胆汤治疗神经系统疾病的药效物质基础及作用机制综合分析

前文中各单味药的“活性成分-作用机制”研究以及方中各药对的配伍研究均为探索温胆汤全方的药效物质基础及作用机制奠定了良好的基础。目前对温胆汤中药效物质的研究主要集中于对部分活性成分的含量测定,例如,许栋明等<sup>[50]</sup>利用 HPLC 测定出温胆汤中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷以及甘草酸 4 种成分的质量分数;王爱潮等<sup>[51]</sup>建立了温胆汤的特征指纹图谱,共标识出 22 个共有峰,且直接指认了橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷、甘草苷和甘草酸铵,并推断出了圣草枸橼苷、异柚皮苷、枸橼苷、乌拉尔甘草皂苷乙 4 个成分。基于中药复方配伍理论的复杂性,各药味中的化学成分在复方中的质变及量变过程还缺乏科学的实验证明,复方药效成分群还亟待挖掘。本文通过总结各单味药治疗神经系统疾病的物质基础推测温胆汤中可能存在的药效成分群(见表 4),对温胆汤的物质基础研究和质量控制研究提供参考。

表 4 温胆汤药效成分群

| Table 4 Active component groups of Wendantang |                    |       |              |
|-----------------------------------------------|--------------------|-------|--------------|
| 类型                                            | 主要成分               | 归属    | 涉及病证         |
| 生物碱类                                          | 麻黄碱、胆碱、乌苷、胸苷等      | 半夏    | 帕金森、癫痫、呕吐、惊厥 |
|                                               | 辛弗林、N-甲基酪胺等        | 枳实、陈皮 | 抑郁症          |
| 姜辣素类                                          | 姜酚、姜烯酚等            | 生姜    | 呕吐           |
| 有机酸类                                          | 琥珀酸、棕榈酸、亚麻酸等       | 半夏    | 呕吐、失眠        |
| 蛋白质类                                          | 凝集素                | 半夏    | 神经损伤         |
| 黄酮类                                           | 橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷等      | 枳实、陈皮 | 抑郁           |
|                                               | 甘草苷、异甘草苷、甘草素、异甘草素等 | 甘草    | 抑郁、癫痫、帕金森    |
|                                               | 山柰酚、槲皮素等           | 生姜    | 阿尔茨海默症       |
| 三萜皂苷类                                         | 甘草酸、甘草次酸等          | 甘草    | 神经损伤         |
| 多糖类                                           | 淀粉                 | 半夏、生姜 | 阿尔茨海默症       |

目前已有不少研究探讨温胆汤对抑郁症、失眠症、阿尔茨海默症等神经系统疾病的药理作用机制,通过总结相关文献发现<sup>[52-59]</sup>,该方治疗神经系统疾病的作用机制主要涉及到影响单胺类神经受体、调

节神经内分泌系统、修复神经细胞的损伤、调节细胞通道、影响细胞因子水平、抗氧化应激等(见表 5)。上述机制往往相互关联、互相影响,形成温胆汤多成分、多靶点的构造和起效特点。通过比较温胆汤及方中各单味药的作用机制,作者推测该方可能主要通过陈皮、枳实、甘草中的黄酮类成分调节单胺类神经递质系统及神经内分泌系统以保护神经元再生性损伤而实现其抗抑郁、抗失眠效果;该方对精神分裂症起效的原因可能是由于半夏中的生物碱、蛋白质以及生姜中的姜辣素、姜黄素等成分调节脑内氨基酸类递质和炎症因子的水平,同时提高了神经细胞

的抗氧化能力,减轻了神经细胞的损伤; $A\beta$  沉积形成的老年斑被认为是导致老年痴呆症患者脑内神经元损伤的重要原因,故温胆汤对该疾病的调节作用可能与甘草中的黄酮类成分能减轻  $A\beta$  造成的毒性损伤有关,此外,还可能与半夏生物碱对兴奋性及抑制性氨基酸的调节作用有关。鉴于温胆汤物质基础的研究尚不全面,当前依然无法准确地建立该方的药效物质基础-作用机制之间的紧密联系,或许可通过研究方中的有效成分群或建立多元参数,构建与药效指标的关联性,进一步丰富和阐述其起效机制和科学内涵。

表 5 温胆汤治疗神经系统疾病的作用机制

Table 5 Action mechanism of Wendantang in treatment of nervous system diseases

| 作用类型         | 作用机制                                                                                   | 复方制剂      | 治疗病症         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|
| 调节单胺类神经递质系统  | 对内侧前额叶皮层内单胺类神经递质的调节作用                                                                  | 温胆汤       | 抑郁           |
|              | 调节 NE, DA, 5-HT, 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA), 高香草酸 (HVA) 的含量                                     | 柴郁温胆汤、温胆汤 | 抑郁、失眠        |
| 调节神经内分泌系统    | 调节皮质醇、环磷酸腺苷等指标                                                                         | 柴郁温胆汤     | 产后抑郁         |
|              | 增强大脑皮质、下丘脑胆囊收缩素 8 的阳性表达                                                                | 温胆汤       | 失眠           |
| 影响神经可塑性与神经营养 | 促进神经元再生,恢复海马的结构与功能                                                                     | 加味温胆汤     | 抑郁           |
|              | 调节外周与中枢海马神经肽生长抑制素(SS), P 物质(SP), 神经肽 Y(NPY), 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平                       | 加味温胆汤     | 抑郁           |
| 影响细胞分子机制     | 通过抑制 NMDA 受体兴奋性来抑制海马神经细胞 $Ca^{2+}$ 大量内流,阻止其超载,从而抑制 CaMK 信号转导通路活性,改善神经可塑性               | 加味温胆汤     | 抑郁           |
| 抗氧化应激        | 降低血清 MDA, NO 及 PKC 的含量,升高 SOD 的活性并调节缝隙连接通讯(GJIC)的功能,减轻了氧自由基引起的病理损伤                     | 温胆汤、加味温胆汤 | 精神分裂症、阿尔茨海默症 |
| 影响细胞因子水平     | 减少组织中的炎症因子                                                                             | 加味温胆汤     | 抑郁           |
|              | 抑制易感基因 NRG1 及其受体 ErbB4 蛋白的过度表达                                                         | 温胆汤       | 精神分裂症        |
| 兴奋性/抑制性氨基酸   | 调节脑内氨基酸类递质水平,增强神经递质与受体的结合,升高突触后膜游离 $Ca^{2+}$ 的浓度,从而起到易化突触传导,影响海马神经元可塑性的形成              | 温胆汤       | 精神分裂症        |
|              | 调节 AM-P/10 鼠脑内皮层、海马、纹状体的 Glu 等兴奋性氨基酸;对于抑制性氨基酸的调节作用表现在对异常升高的 r-GABA 水平的降低和使降低的 Tau 水平上升 | 加味温胆汤     | 阿尔茨海默症       |
| 调节蛋白水平       | 降低海马区的 C-Fos, c-Jun 蛋白表达水平                                                             | 温胆汤       | 失眠           |
|              | 显著性降低 NG108-15 细胞 JNK, c-Jun 的表达                                                       | 温胆汤       | 阿尔茨海默症       |
|              | 升高 NG108-15 细胞 Bel-2/Bax,降低细胞凋亡率                                                       | 温胆汤改良方    | 阿尔茨海默症       |
|              | 上调海马区 Ras 蛋白表达                                                                         | 加味温胆汤     | 抑郁           |

6 总结及展望

为推动中医学的进步,挖掘和发展现代中药复方制剂,加快中医药国际化进程,国家中医药管理局牵头组织了经典名方的遴选工作。其中,温胆汤作为疗效确切的经典化痰方被列入《古代经典名方目录》,具有很好的二次开发价值。基于目前温胆汤研究存在的问题,为了深入理解本方的整体物质基

础和起效机制,本文从方中所含单味药出发,对其中的活性成分、作用机制、配伍影响等方面进行全面汇总和综述,为温胆汤的系统深入研究搭建起比较完整知识框架,以期从中探寻合适的研究脉络及方法。

作者在检索文献和实验研究过程中,发现温胆汤尚存在诸多疑问有待揭示。比如,枳实与陈皮

同属芸香科植物,二者配伍后药对与各单煎液的活性成分、药效之间的区别尚无文献考证;橙皮苷是陈皮、枳实的主要活性物质,而前文提到竹茹可降低陈皮中橙皮苷的溶出,这种制约关系对温胆汤的意义尚不可知;竹茹的质量评价标准、功效物质及作用机制等尚缺乏研究数据;方中各药味之间的整体配伍原理、各成分间作用关系和新物质、状态的变化对药效发挥的影响等亟待进一步探究。中药或成方制剂的质量控制和评价方法的研究一直是中药质量标准化重点和难点,后期或许可以“活性成分群”或“等效成分群”作为温胆汤药效成分标示量,实现药效成分的量-效关联,达到全方制剂质量控制的目的<sup>[60]</sup>;对于全方制剂多层次、多途径、多靶点的作用特点,可利用反向分子对接技术和网络药理学分析方法,建立温胆汤全方的“化合物-靶标-通路-疾病”网络,筛选潜在的活性靶点,建立机制间的相互联系<sup>[61]</sup>。应该相信,通过对温胆汤这一经典名方的深入研究,有助于从整体上理解方中要义和起效内涵,为后续建立科学的质量控制体系,实现名优品种的中药新药开发和临床精准应用奠定扎实的基础。

[参考文献]

[1] 黄丽红. 温胆汤临床应用研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(3): 124-125.

[2] 宋瑞雯, 张丽萍. 温胆汤及其类方治疗情志病作用机制研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(1): 77-79.

[3] 刘晨. 温胆汤治疗不寐证治规律的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.

[4] 江玲. 温胆汤临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 208-211.

[5] 李岩, 郭桂珍, 郭洋. 温胆汤临床应用及药理实验研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(23): 114-115.

[6] 施国善, 王有鹏. 温胆汤方义及应用探析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 79-81.

[7] 黄丽萍. 柴桂温胆汤治疗中风后抑郁疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(6): 737-739.

[8] 何保军, 朱盼龙. 温胆汤加减联合氟西汀治疗中风后抑郁症疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1548-1551.

[9] 费园. 柴胡温胆汤治疗原发性失眠症 26 例[J]. 光明中医, 2018, 33(2): 211-213.

[10] 张明瑞, 秦巧英, 陈国华, 等. 温胆汤治疗Ⅱ型精神分裂症的临床研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(3): 83-85.

[11] 弓迎宾. 黄连温胆汤加味治疗老年轻度认知障碍的

临床效果及药理研究[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(6): 43-44, 47.

[12] 余佳彬. 清心温胆汤治疗难治性癫痫的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[13] 李斌, 程秀民, 周永妍. 半夏的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(1): 47-48.

[14] 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, 2018, 25(1): 1-11.

[15] 李鹏英, 俞年均, 李勇, 等. 半夏在神经系统疾病中应用的研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 19(3): 390-395.

[16] 成银霞, 王明正, 陈靖京, 等. 半夏生物总碱和钩藤生物总碱抗小鼠、大鼠惊厥的协同作用[J]. 中国药理学, 2007, 16(2): 139-145.

[17] 施玉樑, 徐幼芬, 张辉. 半夏凝集素对小鼠运动神经末梢膜电流的作用[J]. 中国科学, 1993, 23(5): 507-511.

[18] 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.

[19] Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, et al. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT<sub>3</sub> receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 530(1): 136-143.

[20] 钱秋海. 姜辣素在新型水貂呕吐模型的作用及机制[D]. 青岛: 青岛大学, 2010.

[21] 欧阳澜, 于莲. 生姜在阿尔兹海默症中应用的研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(14): 66-68.

[22] 李守鹏. 生姜中抗氧化成分的提取及其抗痴呆效果的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2015.

[23] 何英杰, 刘东波, 唐其, 等. 酸橙类中药材枳实和枳壳化学成分研究进展[J]. 中药材, 2017, 40(6): 1488-1494.

[24] 王晶晶. 枳实及辛弗林对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2012.

[25] 蔡莉, 李荣, 吴清清, 等. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 229-233.

[26] 徐颖, 冯劼, 郭建友. 枳壳提取物抗抑郁作用及其机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1086-1092.

[27] 杨洁. 陈皮化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.

[28] 郑国栋, 罗美霞, 罗晓捷, 等. 不同品种来源陈皮总黄酮和多糖含量测定及分析比较研究[J]. 中南药学, 2018, 16(5): 679-683.



[29] 李成付,陈雪梅,陈少玫,等. 陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马 BDNF 的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(19):151-154.

[30] 吴宗耀,牛李义,梁喜爱. 甘草化学成分及药理作用分析[J]. 河南中医,2010,30(12):1235-1236.

[31] 宗阳,何书芬,孙冰婷,等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(10):194-198.

[32] 王林,李亚军,张蓓,等. 甘草甜素对癫痫持续状态大鼠神经保护作用及机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34(10):893-896.

[33] 刘健翔,刘福荣,杨鑫杰,等. 甘草黄酮对红藻氨酸致痫小鼠的抗癫痫作用研究[J]. 浙江大学学报:医学版,2015,44(1):37-42.

[34] 季玮,李长栋,荔志云,等. 异甘草素对 PC12 细胞缺氧前后 LDH 和 SOD 活性的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2016,15(2):132-135.

[35] 姜懿纳,罗林明,陈乃宏. 甘草与神经退行性疾病的相关研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(3):455-460.

[36] 张明发,赵迎春,沈雅琴. 甘草及其黄酮类化合物的神经保护作用[J]. 抗感染药学,2013,10(3):170-175.

[37] 姚晓宝. 竹茹中三萜类化合物的研究[D]. 杭州:浙江大学,2004.

[38] 张建友,吴晓琴,张英. 竹茹提取物成分分析及功能初探[J]. 食品工业科技,2011,32(2):151-153,273.

[39] 龚金炎,葛青,黄俊,等. 高效液相色谱法测定竹茹提取物及其不同部位中的腺苷含量[J]. 食品工业,2014,35(12):264-266.

[40] ZHANG Y, YAO X, BAO B, et al. Anti-fatigue activity of a triterpenoid-rich extract from Chinese bamboo shavings (*Caulis bambusae in taeniam*) [J]. Phytother Res, 2006, 20(10):872-876.

[41] Eom H W, Park S Y, Kim Y H, et al. Bambusae Caulis in Taeniam modulates neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects in hippocampal and microglial cells via HO-1-and Nrf-2-mediated pathways [J]. Int J Mol Med, 2012, 30(6):1512.

[42] 李敏,赵子剑,赵永新,等. 陈皮、竹茹共煎对陈皮中橙皮苷提取率的影响实验[J]. 中华中医药学刊,2012,30(11):2511-2513.

[43] 张科卫,马彩霞,缪六舒. 药对生姜-陈皮配伍前后煎煮液中几种活性成分的变化[J]. 中成药,2013,35(8):1697-1700.

[44] 王时荣. 单味药枳实、枳壳及药对枳实-陈皮、干姜-丁香挥发性成分的研究[D]. 长沙:中南大学,2011.

[45] 王时荣,李晓如,李冰心,等. 药对枳实-生姜与其单味药挥发油共有组分的比较分析[J]. 现代中药研究与实践,2010,24(6):46-49.

[46] 田圣志,施钧瀚,杨玉涛,等. 半夏与甘草配伍对甘草酸含量的影响[J]. 中药材,2009,32(10):1853-1855.

[47] 史闰均,吴皓,郁红礼,等. 生姜解半夏毒的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(11):108-110.

[48] 刘芸,王珂佳,黄锴,等. HPLC 法测定生姜半夏汤单煎与合煎中 6-姜酚和 6-姜醇含量[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(2):168-170.

[49] 金羊平. 生姜中姜辣素类成分对半夏、掌叶半夏毒性的解毒机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2016.

[50] 许栋明,程可建. RP-HPLC 同时测定温胆汤中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷和甘草酸[J]. 中国中药杂志,2011,36(1):45-47.

[51] 王爱潮,祁东利,罗配,等. 温胆汤 UPLC-UV-MS/MS 指纹图谱研究[J]. 中草药,2014,45(23):3408-3413.

[52] 张磊阳,蒋健,贺敏,等. 抗抑郁中药的药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):224-234.

[53] 李肖,宫文霞,周玉枝,等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J]. 中草药,2015,46(20):3109-3116.

[54] 钱玮,申院生. 柴郁温胆汤及其拆方对产后抑郁模型大鼠血清生化指标的影响[J]. 吉林中医药,2016,36(9):933-936.

[55] 王默然,付雨农,崔志伟,等. 温胆汤对帕金森病模型大鼠抑郁样行为及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2017,38(4):606-610.

[56] 吴沛然,汤久慧,张丽萍,等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马 SS、SP、NPY、CRH 含量的影响[J]. 中华针灸电子杂志,2015,4(6):259-262.

[57] 张慧,冯卫星,张焕超. 温胆汤对焦虑性失眠大鼠即刻早期基因表达的影响[J]. 陕西中医,2016,37(7):931-933.

[58] 朱金华,田真真,戎文娟,等. 温胆汤对精神分裂症大鼠海马组织 NRG1、ErbB4 mRNA 表达及其行为学的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(3):2-5.

[59] 朱金华,徐义勇,万红娇,等. 温胆汤对精神分裂症模型鼠海马组织 PI3K、Akt 和 GSK3 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):1-6.

[60] 杨华,齐炼文,李会军,等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(3):510-513.

[61] 赵松峰,张晓坚. 基于反向分子对接和网络药理学的臭椿酮抗肿瘤作用机制研究[J]. 中草药,2018,49(17):4085-4092.

[责任编辑 周冰冰]