·综述·

葛根芩连汤的研究进展及质量标志物的预测分析

任伟光,郭丽丽,张翠英
(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 葛根芩连汤出自《伤寒论》,由葛根、黄芩、黄连、甘草4味药组成,具有解肌清热、止泻止痢等功效。本文对葛根芩连汤的化学成分、药理作用及临床应用的研究进展进行综述,基于中药质量标志物(Q-marker)"五原则"对葛根芩连汤的Q-marker进行预测分析,提示葛根素、大豆苷、黄芩苷、黄芩素、盐酸小檗碱、巴马汀、表小檗碱、黄连碱、甘草苷、甘草酸可作为葛根芩连汤的Q-marker,后续可选择这些Q-marker成分作为指标,为葛根芩连汤的质量控制研究提供参考。

[关键词] 葛根芩连汤;质量标志物;化学成分;药理作用;临床应用
[中图分类号] R917;R284 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)18-1675-05

The research progress and predictive parsing for Q-marker of Gegenqinlian decoction

REN Wei-guang, GUO Li-li, ZHANG Cui-ying
(*Guang'Anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing* 100053, *China*)

[**Abstract**] Gegenqinlian decoction is from Treatise on Febrile Diseases, which is composed of Puerariae lobatae Radix, Scutellariae Radix, Coptidis Rhizoma and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, and has the effect of solution of muscle heat and check flow field of diarrhoea. This research summarized the progress in research of the chemical component, pharmacological action and clinical application of Gegenqinlian decoction. Based on the 'Five Principles' of quality marker (Q-marker) of traditional Chinese medicine, the Q-marker of Gegenqinlian decoction was predicted, which showed that puerarin, daidzin, baicalin, baicalein, berberine hydrochloride, palmatine, epiberberine, coptisine, liquiritin and glycyrrhizic acid could be used as the Q-markers of Gegenqinlian decoction. These chemical components will be selected as index compounds to provide reference for the quality control research of Gegenqinlian decoction.

[**Key words**] Gegenqinlian decoction; quality marker; chemical component; pharmacological action; clinical application

葛根芩连汤载于张仲景《伤寒论》,由葛根、黄芩、黄连、甘草4味中药组成,葛根为君药,归脾胃经,解表退热散邪,养阴生津;黄芩、黄连为臣药,入大肠经,清泄胃肠里热,解毒燥湿;炙甘草甘缓和中,调佐诸药[1]。本方以清热坚阴止利为主,兼以透表,为解表清里之剂,用于治疗太阳表邪内陷所致热下利证,是表里双解的经典方剂[2]。临床常用来治疗急性肠炎、细菌性痢疾、阿米巴痢疾等[3]。本文拟对葛根芩连汤的化学成分、药理作用及临床应用研究进展进行归纳分析,并依照质量标志物(Q-marker)的有效性、特有性、传递与溯源、可测性和处方配伍"五原则"理论,对葛根芩连汤Q-marker进行预测分析,完善了现行的质量标准中的不足,以期为该复方全

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202932)
[作者简介] 任伟光,女,药师,主要从事中药研发和中药质量评价。E-mail:renweiguang123@126.com。
[通讯作者] 张翠英,女,博士,研究员,主要从事药效成分和药对配伍研究。联系电话:(010)88001494,E-mail:zcy_pharm@163.com。

程质量控制体系的建立提供参考。

1 化学成分

中药复方制剂具有成分复杂、作用靶点多、有效成分不明确等特点[4]。中药化学成分分析是中药药效物质阐明和质量控制的关键,其物质基础研究也是实现中药现代化中一项重要内容,目前已有文献对葛根芩连汤复方的化学成分进行系统的研究报道。王婷婷等[5]应用 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱从葛根芩连汤中鉴定出 67 个化合物,其中 36 个黄酮类成分来自葛根、黄芩和甘草,包括葛根素、大豆苷、3′-甲氧基大豆苷元、黄芩苷、二氢黄芩苷、为韧黄芩素Ⅱ、新西兰牡荆苷Ⅱ、8-甲氧基芒柄花苷、异甘草苷、芒柄花苷、大豆苷元等。12 个生物碱均来自方中黄连,包括药根碱、非洲防己碱、小檗红碱、小檗碱、表小檗碱、巴马汀等;4 个三萜类和三萜皂苷类化合物来源于方中的甘草,包括甘草酸、甘草皂苷 G2、甘草次酸、异甘草内酯;11 个其他类的成分,如绿原酸、考迈斯托醇、*L*-色氨酸、蔗糖等。李红等[6-7]采用 HPLC-DAD 3 个不同波长建立指纹图谱,分析葛根芩连汤中葛根素、大豆苷、大豆苷元、染料木素、甘草酸铵、甘草次酸、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草苷、盐酸药根碱、盐酸巴马汀、甘草酸铵 14 个成分信息,传统汤剂与配方颗粒剂及不同剂型指纹图谱存在一定差异。

2 药理作用

葛根芩连汤用于治疗菌痢、肠伤寒方面取得了明显疗效。近年来,国内外学者研究发现其具有抗炎、抑菌、抗腹泻等药理作用[8-9]。

2.1 抗炎作用 研究表明,葛根芩连汤提取物对二甲苯致炎的小鼠耳廓的肿胀度及肿胀率有明显缓解作用,且不同提取工艺对局部炎症缓解的作用有差异,抗炎效果现代工艺提取物 > 分煎液 > 混煎[10]。赵益等[11]研究发现,葛根芩连汤能够降低血浆中过氧化物(MPO)、丙二醛(MDA)、白细胞介素 18(IL-18)、过氧化氢(H_2O_2)、P-选择素(P-selectin)的表达,提高血浆中超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素 4(IL-4)的表达来发挥治疗结肠组织损伤的作用。

2.2 抑菌作用 余林中等[12]分析葛根芩连汤各配伍组合抑菌的差异,发现其对肺炎链球菌起主要作用的是黄连和黄芩,葛根与炙甘草无明显抑菌作用。徐蓓蕾等[13]对葛根芩连汤药效组分进行体外实验,测定抑菌的生物效价。发现葛根芩连汤及其药效组分对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、痢疾杆菌、乙型链球菌等多种菌有较强的抗菌作用,且药效组分明显优于复方水煎液。

2.3 抗腹泻作用 陈丽红等[14]通过灌胃给药葛根芩连煎剂和葛根芩连颗粒,测定小鼠稀便率和肠推进率及体外抑菌试验,结果表明葛根芩连颗粒抗腹泻、抑菌作用优于葛根芩连煎剂。此外毛莹等[15]通过番泻叶致小鼠腹泻试验中,考察腹泻指数、小鼠胃残留率以及小肠推进率,发现葛根芩连汤组及其药效组分(高、中、低剂量组)均有较好的抗腹泻作用($P<0.01$)。

2.4 其他作用 Zhang 等[16]通过体内体外实验证实葛根芩连汤具有抗 2 型糖尿病的作用,葛根芩连汤有显著降低糖尿病大鼠空腹血糖、糖化血清蛋白、糖化血红蛋白($P<0.05$)及空腹胰岛素水平($P<0.05$);在 3T3-L1 脂肪细胞中提高了葡萄糖消耗、三酰甘油含量。其作用机制可能与脂联素蛋白浓度的增加和脂联素 mRNA 表达的上调有关。Wang 等[17]研究发现通过葛根芩连汤多靶点干预改善非酒精性脂肪肝,其作用机制可能是提高 PPARγ 抑制炎症和调节脂质代谢,来治疗非酒精性脂肪肝。

3 临床应用

葛根芩连汤临床适用于泄泻、消渴、带下、感冒、痢疾等,症状涉及腹痛、腹泻、口干渴、身热、头痛、汗出、少气乏力、瘙痒等症[18-19]。

3.1 消化道疾病 葛根芩连汤是治疗太阳表邪内陷所致热下利证,是表里双解的经典方剂。中医认为湿热、疫毒之邪结于肠腑,致使气血壅滞、脂络受损,进而大肠传导失司而引起腹泻,故治疗应以清热利湿、解表清里为原则[2]。葛根芩连汤是临床常用于治疗细菌性痢疾、急性肠炎等属表证未解,里热甚者,可取得较好的止泻效果[20]。党伟利[21]选取 108 例细菌感染性腹泻患儿,给予葛根芩连汤治疗和葛根芩连汤联合暖脐散治疗,发现葛根芩连汤联合暖脐散(治疗总有效率 96.30%)较葛根芩连汤单药治疗(治疗总有效率 85.19%)治疗小儿细菌感染性腹泻疗效更显著,可缩短腹泻和粪常规恢复正常时间。祝延昭[22]将 86 例急性肠炎患者随机分为中、西治疗两组,西医组采用静脉注射阿奇霉素,中医组加用葛根岑连汤治疗。结果发现中医组患者治疗有效率为 97.67%,不良反应发生率为 13.95%,西医组患者治疗有效率为 81.40%,不良反应发生率为 18.60%($P<0.05$)。表明加用葛根岑连汤治疗急性肠炎后明显提高患者疗效,降低不良反应。

3.2 糖尿病及其并发症 糖尿病是临床上常见的内分泌系统疾病,我国是目前世界上患糖尿病人数最多的国家之一。王钰[23]选取 80 例 2 型糖尿病患者,随机分为对照组和试验组,试验组在对照组基础上加用葛根芩连汤。治疗后空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白水平试验组优于对照组($P<0.05$),葛根芩连汤可提高治疗有效率。万素云[24]选取 78 例 2 型糖尿病患者,分为 2 组,对照组服用金匮肾气丸,试验组在此基础上加服葛根芩连汤,结果对照组总有效率为 71.79%(28/39),试验组为 92.31%(36/39),治疗 3 个月后两组空腹血糖、餐后血糖水平均有降低。两组体质量指数 BMI 均有降低,且试验组小于对照组($P<0.05$)。可见在金匮肾气丸基础上加用葛根芩连汤,降糖效果明显且可改善患者体型。

3.3 高血压及高血脂病 费香勇等[25]观察的 138 例老年冠心病合并高脂血症患者,随机分为两组,对照组采用阿托伐他汀治疗,试验组采用阿托伐他汀联合葛根芩连汤治疗 8 周后,发现葛根芩连汤联合阿托伐他汀治疗老年冠心病合并高脂血症效果显著,并可改善脂代谢,减少不良反应。熊兴江[26]通过临床应用得出葛根芩连汤可用于高血压病、高脂血症、动脉硬化症等疾病的治疗。在治疗高血压时,常与天麻钩藤饮、柴胡加龙骨牡蛎汤合用。严重高血压病病变加大葛根的用量可起到加快降压的目的。

3.4 其他 王晨曲等[27]介绍高祥福教授临床运用葛根芩连汤治疗锁肛痔随症加减,效果甚好。仇东风[28]报道运用加减半夏厚朴汤联合葛根芩连汤治疗慢性咽喉炎效果较好,总有效率为 93.75%,明显高于对照组的 79.69%($P<0.05$)。葛根芩连汤可有效改善肝硬化内毒素血症患者临床症状,改善炎症,降低内毒素水平,改善肝功能和凝血功能,对肠道黏膜屏障具有保护作用,提高临床疗效[29]。

4 Q-marker 的预测

Q-marker 是刘昌孝院士提出的中药质量控制新理念,基于质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性这 5 个原则对葛根芩连汤标志物进行分析预测[30]。

4.1 基于质量传递于溯源的 Q-marker 预测分析 以葛根芩连汤的组成药物“葛根”、“甘草”、“黄芩”、“黄连”为关键词检索 TCMSP 数据库,根据类药性(DL)>0.18、药物口服生物利用度(OB)>30%为原则[31],结合文献报道[5,7,32],共分析得到主要活性成分 50 个,葛根中 4 个包括葛根素、芒柄花黄素、黄豆苷元-4′,7-二葡萄糖苷、3-甲氧基大豆苷元,主要为黄酮类化合物。甘草中 22 个化合物,包括甘草素、甘草苷、甘草宁、槲皮苷、异鼠李素、山柰酚等,主要为黄酮类和皂苷类;黄连中 9 个化合物包括小檗碱、黄连碱、表小檗碱、药根碱、小檗红碱、甲基黄连碱等主要为生物碱类,黄芩中 15 个化合物为黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷、金合欢素、去甲汉黄芩素、红花素等,主要为黄酮类。

中药成分复杂,口服后在体内经过一系列生物转化来发挥其疗效,所以中药口服后化学成分在体内代谢、分布的过程是中药有效物质基础的重要部分,即入血成分及代谢产物才可能是有效成分。从质量传递与溯源的角度,存在于血中的效应成分是预测中药质量标志物的重要依据[33]。金慧等[34]利用 HPLC 法比较分析葛根芩连汤和 4 个成分分别给药后所得的血浆样品中成分及其代谢产物,研究表明从血中发现了 31 个入血成分,其中原形成分 15 个,代谢产物 13 个,新产生的物质 3 个。凌霄[35]通过 UHPLC-MS/MS 测定葛根芩连汤在大肠杆菌致泻小型猪体内成分变化,判断其各药效指标与各成分间的关联。研究表明入血成分为葛根素、黄芩苷和汉黄芩素等。Miao 等[36]应用 UHPLC/DAD/qTOF-MS 法从葛根芩连汤中鉴定了 62 个化合物,其中黄酮类化合物 42 个,生物碱类化合物 8 个,三萜类化合物 6 个,苯乙醇类苷类化合物 3 个,其他 3 个。并分析了口服葛根芩连汤后大鼠血浆和尿液的代谢产物,共鉴定出 42 个化合物,包括 29 个原形和 13 个代谢产物,主要通过去甲基化、甲基化、水解、硫酸盐偶联和葡萄糖醛酸偶联的代谢途径。葡萄糖醛酸化的黄酮类化合物是血浆中的主要成分,转化为苷元从尿液中排出。主要入血成分为葛根素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷、甘草苷、甘草素、甘草酸、小檗碱、药根碱等。

4.2 基于成分特有性的 Q-marker 预测分析 葛根为豆科植物野葛[*Pueraria lobata*(Willd.) Ohwi]的干燥根[37],主要含有的化学成分为黄酮类、甾体类化合物、香豆素类、三萜类及多糖类等,其中异黄酮类化合物是葛根的主要成分,葛根素是其特征成分。

甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、胀果甘草(*G. inflata* Bat.)或光果甘草(*G. glabra* L.)的干燥根及根茎[38]。主要含有三萜类、

黄酮类、香豆素类、多糖等化合物。皂苷类和黄酮类为其主要有效成分,其中甘草苷、甘草素、甘草酸和甘草次酸含量较高且生理活性较强,具有特征性。

黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根[39],黄芩中含有黄酮类、萜类化合物和挥发油等多类成分。其中黄酮类成分为主要活性成分,黄芩素、黄芩苷是其特征性成分。

黄连为毛茛科植物黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、三角叶黄连(*C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao)或云连(*C. teeta* Wall.)的干燥根茎[40],主要含有生物碱类、黄酮类、香豆素类、萜类成分,其中小檗碱、黄连碱、表小檗碱等生物碱类为黄连的特征性成分,含量较高且生理活性较强,具有特征性。

4.3 基于成分与药效关系的 Q-marker 预测分析 中药质量控制的目的是对其有效性的把控,是保障质量标志物确立的重要因素。通过构建体外炎症模型考察葛根芩连片中抗炎作用,除等浓度的盐酸黄连碱未产生显著性影响,小檗碱、盐酸小檗碱、表小檗碱、大豆苷等 11 个特征成分均可显著降低细胞 IL-6 分泌量,表现出良好的抗炎活性[41]。龚湛文[42]分析葛根芩连汤抗病毒的物质基础,对有效部位提取分离得到 9 个化合物,鉴定出其中的 6 个成分为葛根素、汉黄芩素、黄芩苷、小檗碱、药根碱、异甘草素。另外通过 HPLC 特征图谱结合标准品确认了 8 个主要成分,分别为 3′-甲氧基葛根素、大豆素、4′,7-二葡萄糖大豆素、甘草酸、甘草素、甘草苷、异甘草苷、巴马汀。

4.4 基于复方配伍环境的 Q-marker 预测分析 中药复方配伍是中医药的传统特色优势,中药复方最重要的是受配伍环境的影响,复方发挥相应功效则要和不同的药配伍,不同配伍环境、配伍比例显示出不同的药效[43],根据中药临床应用时最终效应成分来确定质量标志物。

采用人工神经网络回归对葛根芩连汤 2 种配伍比例下主要活性成分葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、甘草酸含量进行预测及对比,并分析煎煮过程中各药味间相互作用模拟曲线。模型预测及模拟曲线分析结果均显示提高葛根芩连汤中葛根配比更为合理,即 8∶3∶3∶2[44]。吕映华等[45]以小肠推进率为指标分析葛根芩连汤配伍规律,最优组合是黄连、葛根、炙甘草(效应为 58.7% ~64.1%),黄连最为明显($P<0.01$),葛根和炙甘草较弱,黄芩未呈现明显作用。测定了葛根芩连汤与单味药给药后大鼠血浆中 42 个主要活性成分的含量。结果显示葛根芩连汤可明显提高大鼠血浆内小檗碱等黄连中生物碱的含量(>30%),其中甘草中活性成分甘草酸起主要作用[46]。

通过高通量测序比较葛根芩连汤不同配伍对急性肠炎大鼠肠道菌群的影响。结果显示,葛根芩连汤全方组、全方去葛根组、全方去甘草组、芩连组均具有很好的抗炎效果。alpha 多样性和 beta 多样性结果显示,各组大鼠肠道菌群组成存在明显差异,且配伍葛根、甘草后有抑制有害菌繁殖和上调有益菌丰度的作用[47]。

4.5 基于成分可测性的 Q-marker 预测分析 在《中华人民共和国药典》的指标成分葛根素、盐酸小檗碱、黄芩苷基础上运用 HPLC 测定葛根芩连汤中的葛根素、大豆苷、大豆苷元、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、甘草苷、甘草酸铵 14 种药效成分,该方法准确可靠,可用于葛根芩连汤的质量控制[48]。吴亿晗等[49]建立葛根芩连丸 UPLC 指纹图谱,并测定葛根素、黄芩素、汉黄芩素、大豆苷、大豆苷元、巴马汀、药根碱的含量。确定指认出指纹图谱中有 25 个共有峰(相似度均>0.98)。25 个共有峰中多来自葛根,其次为黄芩、黄连,最少为甘草。同时发现,成分中的葛根素、大豆苷元、大豆苷含量较高,其次为黄芩、黄连中的成分,与传统配伍比例一致。

在葛根芩连汤 Q-marker 预测分析中,组方虽不复杂但缺少全面的系统报道,部分成分含量较低或成分复杂较难分离,尚需要新的检测方式或技术支撑。综上所述,葛根素、大豆苷、黄芩苷、黄芩素、盐酸小檗碱、巴马汀、表小檗碱、黄连碱、甘草苷、甘草酸与葛根芩连汤有效性密切相关,专属性好、可测性强、便于质量控制,可作为葛根芩连汤的质量标志物的重要选择。

5 结语

《中华人民共和国药典》2015 年版收载的 2 种葛根芩连汤的成方制剂为葛根芩连丸和葛根芩连片,测定的指标批成分为葛根素和盐酸小檗碱及黄芩苷,不够全面尚需完善。本文基于质量传递和可追溯性、成分有效性、成分可测性和成分特有性、复方配伍环境这 5 个方面,选择确认其质量标志物,建立质量溯源体系,为葛根芩连汤进行质量控制提供参考依据。

[参 考 文 献]

[1] 王亚茹. 葛根芩连汤研究进展[J]. 黑龙江医药,2013,26(3):473 - 475.
[2] 陈丽红,唐于平,王强. 葛根芩连汤的现代研究进展[J]. 中草药, 2010,41(4): 676 - 680.
[3] 滕健樣. 葛根芩连汤方证研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
[4] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计[J]. 中草药,2019,50(17):3997 - 4002.
[5] 王婷婷,安叡,梁琨,等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱的葛根芩连汤的化学成分分析[J]. 中草药,2020,51(6):1498 - 1507.
[6] 李红,田洁,李妍,等. 基于指纹图谱评价葛根芩连汤中药物的成分分析研究[J]. 世界中医药,2018,13(10):2613 - 2616.
[7] 李红,李妍,田杰. 葛根芩连汤配方颗粒和传统汤剂的 HPLC 的指纹图谱对比研究[J]. 世界中医药, 2018,13(9):2304 - 2307.
[8] 高威. 葛根芩连汤对 DSS 诱导小鼠结肠炎肠道功能的影响[D]. 西宁:青海大学,2019.
[9] 黄鑫磊,贾雪雯,丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(2):215 - 220.
[10] 杨婧,杨丽珍,王亚贤,等. 不同制备工艺葛根芩连汤抗炎抑菌作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):224 - 226.
[11] 赵益,赖小东,叶争荣,等. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1741 - 1745.
[12] 余林中,伍杰勇,罗佳波,等. 葛根芩连汤拆方对肺炎链球菌抑菌作用比较研究[J]. 中草药,2003,34(11):1011 - 1013.
[13] 徐蓓蕾,张贵君,崔向微,等. 葛根芩连汤药效组分抑菌生物效价测定[J]. 中华中医药杂志,2013,28(1):230 - 233.
[14] 陈丽红,唐于平,王强. 葛根芩连煎剂与颗粒剂的抗腹泻、抑菌药效研究[J]. 中国药房,2012,23(39):3649 - 3651.
[15] 毛莹,张贵君,梁玉鑫,等. 葛根芩连汤药效组分抗腹泻药效学研究[J]. 辽宁中医杂志,2013, 40(7):1433 - 1435.
[16] ZHANG CH, XU GL, LIU YH, *et al*. Anti-diabetic activities of Gegen Qinlian decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T3-L1 Adipocytes[J]. *Phytomedicine*,2013, 20(3 - 4):221 - 229.
[17] WANG YL, LIU LJ, ZHAO WH, *et al*. Intervening TNF-α via PPARγ with Gegenqinlian decction in experimental nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi:715638.
[18] 方一珺,杭金玉. 葛根芩连汤加减治疗小儿病毒性肠炎的临床观察[J]. 中西医结合研究,2020,12(2):112 - 121.
[19] 曹绍兰,张效科. 葛根芩连汤降糖作用机制研究进展[J]. 山东中医杂志,2020,39(1):87 - 92.
[20] 陈淑君,张双喜. 葛根芩连汤联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 陕西中医,2017,8:1110 - 1111.
[21] 党伟利. 葛根芩连汤联合暖脐散治疗 54 例细菌感染性腹泻患儿的临床研究[J]. 现代医用影像学,2019,5:1154 - 1155.
[22] 祝延昭. 葛根芩连汤治疗急性肠炎 86 例患者的临床疗效研究[J]. 中国继续医学教育,2017,9(3):171 - 173.
[23] 王钰. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病患者治疗效果的影响[J]. 医疗装备, 2020, 33(12):83 - 84.
[24] 万素云. 葛根芩连汤联合金匮肾气丸对 2 型糖尿病患者血糖及体型的影响[J]. 河南医学研究, 2020, 29(11):2055 - 2056.
[25] 费香勇,刘贵. 葛根芩连汤联合阿托伐他汀对老年冠心病合并高脂血症病人血脂水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(2):212 - 215.
[26] 熊兴江. 葛根芩连汤方证及其在糖尿病、高血压病、高脂血症、肥胖中的运用[J]. 中国中药杂志,2020,45(12):2760 - 2764.
[27] 王晨曲,孙雅雯,邵迎盈,等. 高祥福运用葛根芩连汤治疗锁肛痔经验介绍[J]. 新中医,2020,52(13):36 - 37.
[28] 仇东风. 加减半夏厚朴汤联合葛根芩连汤治疗慢性咽喉炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,10(8):166.
[29] 赵永雪,岳宏宇,林涧. 葛根芩连汤治疗肝硬化内毒素血症疗效及对肠黏膜屏障功能和血清炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(3):277 - 281.
[30] 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.
[31] LI J, ZHAO P, LI Y, *et al*. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*,2015,5(1): 1 - 15.
[32] 王钰乐,刘文,杨道斌,等. 葛根芩连汤的 UPLC-MS/MS 指纹图谱研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2):206 - 211.
[33] 王玉,杨雪,夏鹏飞,等. 酸枣仁汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(12):2765 - 2771.
[34] 金慧,王彦,阎超. 葛根芩连汤入血成分的归属[J]. 中国中药杂志,2008,33(22):2687 - 2691.
[35] 凌霄. 葛根芩连汤在大肠杆菌致泻小型猪体内药代动力学及药效动力学研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.
[36] MIAO WJ, WANG Q, BO T, *et al*. Rapid characterization of chemical constituents and rats metabolites of the traditional Chinese patent medicine Gegen-Qinlian-Wan by UHPLC/DAD/qT-OF-MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 72: 99 - 108.
[37] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2015:333.
[38] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2015:86 - 87.
[39] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2015:301 - 302.
[40] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2015:303 - 305.
[41] 王子禹,刘洋,张鑫,等. 基于抗炎活性的葛根芩连片整体的中药生物药剂学分类系统研[J]. 中国中药杂志,2019,44(17):3662 - 3671.
[42] 龚湛文. 葛根芩连汤抗病毒有效物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
[43] 汤小虎. 中药复方的研究及思考[J]. 辽宁中医杂志, 2006,33(4):402 - 403.
[44] 王倩,傅延龄,陈文强,等. 基于葛根芩连汤药效组分含量测定文献的中药处方用量控制研究[J]. 环球中医药, 2017,10(8):931 - 935.
[45] 吕映华,黄小燕,杨娟,等. 葛根芩连汤对小鼠肠运动的影响及其配伍分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(4):399 - 403.
[46] 王琦,乔雪,叶敏. 葛根芩连汤中 42 个标志物的药代动力学研究揭示复方中小檗碱与甘草酸协同治疗糖尿病的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):721 - 722.
[47] 陈阳,陆杰,朱思敏,等. 基于高通量测序技术研究葛根芩连汤及其配伍对急性肠炎大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中国中药杂志,2020,45(6):1406 - 1417.
[48] 毛莹,张贵君,刘晶晶,等. 葛根芩连汤中 14 种药效组分的 HPLC 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):108 - 113.
[49] 吴亿晗,王迪,杨晓琴,等. 葛根芩连丸 UPLC 指纹图谱建立及 7 种成分测定[J]. 中成药,2018,40(5):1083 - 1087.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 01 - 14