

经典名方六味地黄丸的研究进展及质量标志物预测

马萌萌^{1,2}, 关徐涛^{1*}, 孙士玲^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046)

[摘要] 六味地黄丸(LWDH)首见于《小儿药证直诀》,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓6味药组成,是滋阴补肾的经典名方之一。LWDH现收录于2025年版《中华人民共和国药典》,其制备过程严格选用优质原料药材,并基于现代化制药技术进行工艺优化,有效保留了药物中的活性成分,主要含有机酸类、萜类、黄酮类和苷类等化合物。现代研究表明LWDH具有保护肾脏、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫、调节脂质代谢等药理作用,多用于治疗肾脏疾病、代谢性疾病、妇科疾病、骨科疾病、肿瘤疾病、儿科疾病等疾病。该文从化学成分、药理作用及现代临床应用等方面对LWDH的研究进展进行综述,并依照质量标志物(Q-Marker)的概念对LWDH的Q-Marker进行预测,确定地黄苷D、毛蕊花糖苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、丹皮酚、茯苓酸、尿囊素、马钱苷、莫诺苷可以作为该方的潜在Q-Marker,为后续复方研究及质量控制提供科学依据。

[关键词] 六味地黄丸; 质量标志物; 研究进展; 地黄苷D; 毛蕊花糖苷

[中图分类号] R242;R856.2;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)15-0317-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252195

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250711.1156.002>

[网络出版日期] 2025-07-11 13:57:49 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



A Review of Classical Formula Liuwei Dihuangwan and Quality Marker Prediction

MA Mengmeng^{1,2}, GUAN Xutao^{1*}, SUN Shiling^{1*}

(1. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;*
2. *The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*)

[Abstract] The formula, Liuwei Dihuangwan (LWDH), first recorded in *Key to Therapeutics of Children's Diseases (Xiao Er Yao Zheng Zhi Jue)*, is composed of six herbal medicines: *Rehmanniae Radix Praeparata*, *Corni Fructus*, *Dioscoreae Rhizoma*, *Alismatis Rhizoma*, *Moutan Cortex*, and *Poria*. It is one of the classic formulas for nourishing yin and tonifying the kidney. It has been included in the 2020 edition of the *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. The manufacturing process employs strictly selected high-quality medicinal materials and is optimized using modern pharmaceutical technologies, thereby effectively preserving the active constituents of the formula. The formula mainly contain organic acids, terpenoids, flavonoids, glycosides, and other compounds. Modern studies have demonstrated that LWDH possess a variety of pharmacological activities, including renal protection, antioxidant, antitumor, immunomodulatory, and lipid metabolism-regulating effects, and are widely used in the treatment of renal diseases, metabolic diseases, gynecological diseases, orthopedic diseases, neoplastic diseases, and pediatric diseases. This review summarizes the research progress on LWDH with respect to chemical constituents, pharmacological effects, and modern clinical applications. Furthermore, based on the concept of quality markers (Q-Markers), the potential Q-Markers of LWDH were predicted. *Rehmannioside D*, *verbascoside*, *alisol B 23-acetate*, *alisol C 23-acetate*, *paeonol*, *pachymic acid*, *allantoin*, *loganin*, and *morrionside* were identified as potential Q-Markers of the formula, providing a scientific basis for subsequent studies on this compound prescription and its quality control.

[Keywords] Liuwei Dihuangwan; quality markers; research progress; *rehmannioside D*; *verbascoside*

[收稿日期] 2025-04-26

[基金项目] 河南省科技公关(指导立项)项目(252102310481);河南省高等学校重点科研项目(24A360006);河南省本科高校青年骨干教师项目(2023GGJS083)

[第一作者] 马萌萌,在读硕士,从事中西医结合防治恶性肿瘤疾病,E-mail:1592141245@qq.com

[通信作者] *孙士玲,硕士,主任医师,从事中西医结合防治肺癌、乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤疾病,E-mail:sunshiling@sina.com;

*关徐涛,博士后,副主任医师,从事认知衰老相关疾病理论研究和中医药防治恶性肿瘤和血液系统疾病的研究,Email:63856333@qq.com

经典名方六味地黄丸(LWDH),原名“地黄丸”,出自北宋钱乙所著的《小儿药证直诀·卷下诸方》^[1],原文记载LWDH多用于治疗“肾失失音、凶开不合、神不足、目中白睛多、面色皤白”等小儿发育迟缓等肾阴不足之证,后广泛应用于成人肾阴虚证^[2-4]。此方由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓6味药组成,方中君药熟地归肾经,补肾益精填髓;山茱萸滋肝补肾,山药健脾补虚,二者为臣药;君臣合用,三阴并补,补肝脾肾。泽泻既能泄肾中邪热,又能防熟地之滋腻恋邪;牡丹皮解肝中郁火,同时可制约山茱萸之温湿;茯苓清脾中水滞,助泽泻、山药以成泄肾浊、补脾虚之功,达到补而不滞的效果,共为佐药。六药合用,三补三泻,滋肾阴为主,体现了LWDH“壮水之主,以制阳光”的配伍思想。作为滋阴填精的首选方,具有保护肾脏、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫、调节脂质代谢等药理作用^[5]。现代临床将其用于治疗糖尿病肾病^[6]、慢性肾炎^[7]、2型糖尿病^[8]、高血压^[9]、高血脂^[10]、更围绝经期综合征^[11]、多囊卵巢综合征^[12]、月经失调^[13]、卵巢早衰^[14]、骨质疏松^[15]、阿尔兹海默症^[16]、肿瘤疾病^[17]及儿科相关疾病^[18]的治疗,疗效甚佳。

目前针对LWDH的研究主要集中在作用机制及临床疗效观察上,对于LWDH复方的化学成分及药效物质研究相对较少且较为分散,现有LWDH的质量研究方法指标单一,未能全面控制其质量。因此,本文对近年来LWDH的研究进展进行汇总整理并基于质量标志物(Q-Marker)“五原则”^[19]对Q-Marker进行预测分析,以期能进一步完善LWDH的质量控制标准,为后续相关研究提供科学依据。

1 化学成分

1.1 单味药化学成分

1.1.1 熟地黄 熟地黄被称为“至阴之药”,是经新鲜的或干燥的地黄与良酒、砂仁拌炒并通过“九蒸九曝”等方法炮制而成^[20],含有多糖类、有机酸类、苯乙醇苷类、环烯醚萜苷类等多种化合物。经过炮制加工后,生地黄的药性及功效发生转变,由原本的清热泻火、凉血止血作用转变为滋养肾阴、填补精血的功效。研究证实熟地黄中含有26个化学成分包括腺苷、地黄苷A、梓醇、地黄苷D、松果菊苷、益母草苷、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷等^[21]。不同方法炮制的地黄中挥发油成分含量有所区别,吴晓云等^[22]分析出地黄里90种挥发油成分,得出酒炖熟地黄中丁酸、乳酸乙酯等含量较高,蒸制熟地黄中噻吩、乙酸异丙酯等含量较高。吕锦锦等^[23]采用多种色谱手段对熟地黄进行分离纯化,共得到染料木素-7,4'-二葡萄糖苷、泡桐素(paulownin)、2-糠酸等23个化合物。

1.1.2 山茱萸 山茱萸功效显著,历史悠久,成分多样,最早见于《神农本草经》中。书中记载:山茱萸主治心下邪气寒热,温中,逐寒湿痹,去三虫。其主要化学成分有黄酮类、多糖类、氨基酸类、环烯醚萜类及其苷等。环烯醚萜类、多酚类是山茱萸中主要活性成分^[24],其化学成分研究已有诸多报道。张立强等^[25]用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法(UPLC-Q-TOF-MS/MS)从山茱萸中分析得到93个化学成分,其中包括19个环烯醚萜类、16个有机酸类、15个黄酮类、8个鞣质类、8个三萜类、5个烯炔类、4个氨基酸类、

2个多糖类及16个其他类。有学者采用色谱方法结合全球天然化合物交互分子网络平台(GNPS)分析,从山茱萸水煎液中分离出117个化合物,其中包含3个首次在山茱萸中报道的黄酮类成分和9个潜在化合物(包含2个黄酮类及7个环烯醚萜类)^[26]。

1.1.3 山药 山药是药食同源的大宗药材之一,又称“薯蓣”“薯蓣”^[27]。富含皂类、酚酸类、三萜类、多糖类、黄酮类等成分。目前针对山药化学研究中侧重于山药多糖类成分研究。有学者使用纤维素酶辅助法对山药多糖进行提取,测得山药多糖得率为10.6%,且纯化出细胞色素P450(CYP)酶超家族中包括CYP1、CYP2和CYP3在内的3种多糖组分,其中CYP3含有半乳糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸、甘露糖、葡萄糖等5种单糖成分^[28]。对于山药中其他类成分的研究,SUN等^[29]利用高效液相色谱-蒸发光散射技术,以包含没食子酸、儿茶素、3,4-二羟基-5-甲氧基苜蓿、阿魏酸、鞣花酸和蔷薇多元等化合物在内的11种酚酸和12种三萜类物质为参照标准,鉴定了不同产地山药中酚酸类和三萜类化学成分的含量差异。

1.1.4 泽泻 《本草衍义》曰:“泽泻,其功尤长于行水”。其在LWDH主要体现泻肾浊之意。泽泻的主要化学成分有倍半萜类、二萜类、三萜类、含氮化合物及挥发油类等。近几年研究主要侧重于泽泻的炮制工艺,针对泽泻化学成分研究相对较少。严林等^[30]提取泽泻水提液大鼠血清,基于UPLC-Q-TOF-MS/MS分析得到20个成分,其中包括23-乙酰泽泻醇B、泽泻醇A、泽泻醇C、泽泻醇B、16-氧代泽泻醇A等5个原型成分及15个相关代谢产物。张春彬等^[31]采用高效液相色谱一测多评法检测泽泻饮片中三萜类成分的含量,结果提示2,4-乙酰泽泻醇A、泽泻醇A、泽泻醇B及23-乙酰泽泻醇B在不同批次的泽泻饮片中含量相近。

1.1.5 牡丹皮 牡丹皮在《神农本草经》中被列为中品^[32]。其化学成分有黄酮类、芍药苷类、苯甲酸类、丹皮酚类等。其主要化学成分为丹皮酚类。胡云飞等^[33]基于UPLC-Q-TOF-MS/MS分析牡丹皮中化学成分,结果显示四没食子酰葡萄糖、没食子酸、苯甲酰芍药苷、芍药苷等化合物可以从牡丹皮中分离得到。曹杰楠等^[34]采用高效液相色谱法对牡丹皮样品和饮片标定了10个共有峰,包含芍药苷、丹皮酚和氧化芍药苷等成分。陆彩侠等^[35]采用硅胶、凝胶及半制备色谱柱等方法从牡丹皮的正丁醇萃取部位得到16种化合物,包含2,5-二羟基-4-甲氧基-苯乙酮、儿茶素、acetisovanillone、苯甲酸-β-D-吡喃葡萄糖苷等成分。

1.1.6 茯苓 现代《中华人民共和国药典》记载:茯苓性平,具有利水渗湿,健脾,宁心安神之功效。茯苓的主要化学成分包括三萜类、挥发油类、多糖类、甾醇类、蛋白质、氨基酸类等。目前已知茯苓中含有包括蛋白激酶、甘露醇脱氢酶、过氧化氢酶等50多种蛋白质成分^[36]。除此之外,还含有谷氨酸、天冬氨酸等氨基酸类成分。张丹丹等^[37]采用UPLC-Q-TOF-MS/MS在茯苓水提物中共分析出16α-羟基栓菌酸、25α-羟基土莫酸、土莫酸、猪苓酸C等39个三萜类化合物。有研究学者对茯苓中4种三萜类化合物进行含量测定,

得到去氢土莫酸含量为124.5~320.2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 、猪苓酸C为99.6~123.3 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 、去氢茯苓酸为102.3~215.0 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 及松苓新酸为11.0~70.2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ [38]。

综上,关于LWDH中单味药化学成分的研究,主要集中在含量丰富且易于分离鉴定的物质上,例如黄酮类化合物及其糖苷衍生物、三萜类等。相比之下,针对微量成分(如维生素等)及金属元素的分析则相对不足,且各药材的炮制方法(如熟地黄的九蒸九晒)对化学成分的转化规律尚未完全解析,缺乏系统研究。

1.2 复方化学成分 LWDH化学成分较之单味药复杂,但随着现代技术发展及研究推进,LWDH复方中的靶点机制已经逐渐明确,多个化学成分已得到鉴定。赵婷秀等[39]基于UPLC-Q-TOF-MS/MS从LWDH的6个不同极性提取部位中分离测定出44个化学成分,其中15个环烯醚萜苷类,9个三萜类、6个单萜类、15个黄酮、有机酸、没食子酰葡萄糖等其他类化学成分。环烯醚萜苷类成分包括地黄苷D、地黄苷C、莫诺苷、马钱苷等;三萜类成分包括23-乙酰泽泻醇B、熊果酸、茯苓酸等;单萜类成分包括羟基芍药苷、没食子酰芍药苷、马钱苷等,其他类成分包括柠檬酸、5-羟甲基糠醛、没食子酸、槲皮素等。邱琦等[40]采用UPLC-Q-TOF-MS/MS同时测得复方中7种入脑成分,主要有莫诺苷、芍药苷、(-)-奎宁酸、泛酸、阿魏酸、尿苷和5-羟甲基糠醛。

2 药理作用

2.1 保护肾脏 LWDH运用现代制剂技术精制为蜜丸剂型。不仅能减少肝肾功能损伤,同时能有效抑制肾组织纤维化进程。LWDH通过抑制转化生长因子- α (TGF- α)/核转录因子- κ B(NF- κ B)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等途径,显著促进肾脏细胞红蛋白的表达,预防肾纤维化并保护肾小球系膜细胞[41-42]。此外,LWDH能干预成纤维细胞生长因子23(FGF23)/Klotho蛋白等因子及Klotho蛋白等因子及无翅型MMTV整合位点家族成员1(Wnt1)/ β -连环蛋白(β -Catenin)等信号通路,改善慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱模型大鼠的肾功能和钙磷代谢,减少上皮间质转化(EMT),减轻肾小球滤过功能损伤,保护肾单位,防止肾小管变性坏死[43-44]。

2.2 抗氧化 抗氧化防御机制的激活主要源于中性粒细胞介导的炎症反应。当炎症发生时,中性粒细胞发生炎症浸润并释放大蛋白水解酶[45]。与此同时,机体氧化代谢增强,生成过多活性氧中间体,从而引起病理生理损伤的应激反应。LWDH通过调节多种信号因子及相关通路发挥抗氧化作用,主要表现在3个方面。①低氧诱导因子-1(HIF-1):HIF-1 α 是维持氧平衡的重要因子,同时也是磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路的下游因子[46]。LWDH可以通过调控PI3K/Akt信号通路,从而激活其下游因子HIF-1 α 转录,抑制氧化应激过程[47]。②核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路:在氧化应激刺激下,LWDH可以促进Nrf2发生核转位从而激活醌氧化还原酶1(NQO1)及血红素加氧酶-1(HO-1)等下游抗氧化基因的转录[48-49],而有效抗氧化应激。③细胞外信号调节激酶(EPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路:LWDH可以通过抑制mTOR信号

通路上调抗氧化酶和下调还原型酶活性来减轻氧化应激损伤[50]。

2.3 抗肿瘤 LWDH的抗肿瘤作用主要与调控MAPK信号通路、增强旁杀伤效应及抑制肿瘤血管生长有关。LWDH可以通过上调丝裂原活化蛋白激酶1(MAP3K1)的蛋白表达、激活上皮锌指蛋白4(KLF4)的表达、下调性别决定区Y框蛋白2(SOX2)的表达来调控MAPK信号通路,抑制卵巢癌、结肠癌、乳腺癌和肺癌等恶性肿瘤的生长[51-52]。LWDH可通过增加缝隙连接蛋白32(Cx32)、缝隙连接蛋白34(Cx34)mRNA和蛋白的表达,促使Cx32、Cx43蛋白移位至细胞膜,增强细胞间隙连接通讯功能,促进CD8阳性T淋巴细胞(CD8⁺T)细胞活化,增强旁杀伤效应[53]。血管生长因子(VEGF)、血管生长因子受体(VEGFR)能刺激血管生长,参与肿瘤血管生成。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)能够调节细胞黏附并特异性降低细胞外基质成分,参与新生血管形成,LWDH可以通过抑制VEGF、VEGFR2、MMP9的表达来抑制肝恶性肿瘤血管的生长,发挥抗肿瘤效果[54-55]。

2.4 调节免疫 多项实验研究表明,LWDH具有调节免疫的作用。LWDH可以降低荷H22肝癌大鼠血清白细胞介素(IL)-6和IL-8水平,其机制可能与Janus激酶(JAK)/信号传导及转录激活因子信号通路(STAT)信号通路中干扰素调控因子的表达有关,从而达到调控免疫功能的效果[56]。有实验发现LWDH可以降低炎症免疫中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转化生长因子- β (TGF- β)水平,升高CD4⁺水平[57]。此外,LWDH可能通过上调树突状细胞的表达,提高血清中CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,增强免疫杀伤效果,从而达到调节免疫防治疾病的效果[58-59]。

2.5 调节糖脂代谢 LWDH可以抑制机体氧自由基产生、改善胰岛素抵抗,降低醛糖还原酶(AR)活性,提高NA⁺-K⁺-ATP酶活性,调控脂质代谢过程,改善糖尿病病理生理状态[60]。有实验研究表明,LWDH可能通过多种机制发挥与降糖药物相似的效应。其作用途径包括促进外周组织对葡萄糖的酵解代谢、抑制肠道葡萄糖摄取、下调肝脏糖异生过程,进而改善胰岛素敏感性并减少胰高血糖素分泌。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种由脂肪组织分泌的细胞因子,具有调控脂代谢的作用,能够抑制脂肪合成并促进脂肪分解[61]。此外,TNF- α 可通过增加血液中游离脂肪酸水平,影响外周组织对葡萄糖的摄取,进而导致胰岛素抵抗的发生。研究表明,LWDH对脂质代谢异常具有显著的调节作用。其作用机制主要涉及调节TNF- α 的表达水平,进而抑制脂肪细胞的分解代谢过程[62]。

3 临床应用

3.1 肾脏疾病 慢性肾脏病如糖尿病肾病、慢性肾炎等在中医学中归属于“肾劳”“慢肾风”的范畴,主要病因病机为肾阴亏虚,水毒留滞,LWDH通过滋阴补肾,固精泻浊的治法能明显改善慢性肾脏疾病中胃热消谷、尿浊多沫等表现。糖尿病肾病主要表现为长期蛋白尿伴随肾功能进行性下降,是导致慢性肾脏病恶化并最终发展为终末期肾病的关键因素。张政赢等[63]采用LWDH联合西医常规治疗对治疗64例肝肾阴

虚性糖尿病肾病患者, 显效42例, 有效18例, 无效4例, 总有效率高达93.75%, 且患者的血糖、肾功能、MCP-1、TGF- β 及炎症因子水平得到明显改善, 效果显著。郑红梅等^[64]采用LWDH合桃红四物汤组方糖尿病肾病患者, 发现联合组能显著缓解糖尿病肾病患者多尿、疲乏等症状, 且不良反应发生率小。史丽钰^[65]纳入32例糖尿病肾病患者, 给予补肾益气汤合LWDH加减治疗, 结果显示显效21例, 有效10例, 无效1例, 有效率96.88%, 不良反应发生率6.25%。慢性肾炎是慢性肾小球肾炎的简称, 患者基本临床表现为高血压、血尿、水肿、蛋白尿等, 张家丽等^[66]选取110例慢性肾炎患者, 发现LWDH能够改善慢性肾炎患者蛋白尿症状, 预后良好, 复发率低。以上说明LWDH治疗肾脏疾病有明显优势。

3.2 代谢性疾病 LWDH对于常见的代谢性疾病如2型糖尿病、高血压、高血脂具有良好的治疗效果。2型糖尿病属“消渴”范畴, 肾阴虚是造成此病的主要病机。高血压与肾虚致肝脏的血液流速异常有关^[67]。高血脂与肝肾亏损致气血功能失调有关。故三病均以补肾益精为治疗原则。刘会中等^[68]选取51例2型糖尿病患者予以LWDH联合恩格列净治疗, 结果显示显效22例, 有效22例, 无效2例, 总有效率96.08%, 提示LWDH联合恩格列净较单纯西药疗效好。姜铭等^[69]采用针刺联合LWDH加味治疗55例肝肾阴虚性高血压伴老年卒中患者, 显效25例, 有效27例, 无效3例, 总有效率高达94.55%且观察组临床症状、舒张压、收缩压得到明显改善, 效果显著。蒋雪蓉^[70]纳入90例糖尿病伴高血脂患者, 给予西医常规治疗联合LWDH加减方案治疗, 结果显示LWDH改善血糖、血脂水平, 且不良反应小。

3.3 妇科疾病 妇科疾病包括围绝经期综合征、多囊卵巢综合征、月经失调、卵巢早衰是女性中常见病。围绝经期综合征是女性绝经前后出现的一系列症状, 其主要病因病机为肾阴亏虚、血虚肝郁。王新华等^[71]选取56例围绝经期综合征患者, 以LWDH联合雌激素治疗, 结果显示痊愈20例, 显效15例, 有效39例, 无效2例, 愈显率96.43%。陈焯等^[72]用LWDH联合雌激素治疗35例围绝经期综合征患者, 显效19例, 有效15例, 无效1例。多囊卵巢综合征好发于青春期, 属于“经闭”范畴。肾精缺乏, 肾气不足是引起月经异常的根本原因, 故LWDH因其补肾填精作用对多囊卵巢综合征具有良好效果。狄丹华等^[73]采用紫河车合LWDH治疗青春期多囊卵巢综合征患者30例, 治愈11例, 好转17例, 无效2例, 总有效率93.33%。中医药治疗肾虚型月经失调以补为主, 旨在调节与促进月经周期及排卵的恢复。杨小青^[74]以联合加味逍遥丸联合LWDH加减方治疗肾虚型月经失调证, 发现LWDH能降低中医症状积分, 调节患者雌激素水平, 且安全性较高。卵巢早衰是女性小于40岁时发生卵泡破坏或耗竭的情况, 属于中医“闭经”“血枯”等范畴, 与肾所主的生殖功能有关。刘肖林等^[75]采用LWDH治疗卵巢早衰患者62例, 痊愈36例, 好转22例, 无效4例, 总有效率93.55%。以上说明LWDH治疗妇科疾病有明显优势。

3.4 骨科疾病 在多种骨科疾病中, LWDH应用频率最高的是骨质疏松。骨质疏松证在中医学中属于“骨痿”“骨枯”的范

畴。此类疾病多源于肾虚, 尤其以肾精亏虚为主导。肾藏精, 精生髓。骨骼的生长、发育、修复与肾精的充盈状态紧密相关^[76]。

现代临床研究表明, LWDH对于各种骨质疏松如绝经后骨质疏松、原发性骨质疏松、糖尿病性骨质疏松等有良好疗效。龙穆玲^[77]研究显示, LWDH对肝肾阴虚型骨质疏松患者的治疗效果显著, 能有效缓解患者的症状。谭小艳等^[78]探讨LWDH治疗38例绝经后骨质疏松的临床疗效, 显效15例, 有效17例, 无效6例, 有效率为84.21%, 高于对照组的73.53%, 差异具有统计学意义。LWDH可有效改善原发性骨质疏松患者的中医症候积分、骨密度值、骨生化指标及不良反应发生率^[79]。张爱群^[80]运用LWDH治疗34例原发性骨质疏松患者, 显效22例, 有效11例, 无效1例, 总有效率97.06%。安娟等^[81]用LWDH联合钙尔奇D片与阿仑膦酸钠维D3治疗糖尿病性骨质疏松患者30例, 显效13例, 有效15例, 无效2例, 有效率为93.3%, 高于对照组的66.7%, 差异具有统计学意义且患者骨密度增加, 疼痛症状减轻。

3.5 其他 中医认为, 人体的五脏六腑是一个整体, 具有相互依存、相互影响的关系。肾脏是人的重要器官, 发挥多重生理作用, 包括代谢废物的清除、内环境稳态的维持, 以及通过激素分泌参与生长发育和生殖功能的调节。除上述病症外, LWDH在临床上还可用于儿科疾病(小儿遗尿、儿童中枢性早熟、儿童支气管肺炎等)、精神类疾病(阿尔茨海默病等)、肿瘤疾病(肺癌、肝癌、食管癌等)及失眠、慢性牙周炎等疾病的治疗。许晓霞等^[82]采用LWDH联合醋酸亮丙瑞林联合治疗60例女童中枢性早熟, 结果显示治愈23例, 好转30例, 未愈7例, 有效率为83.33%。饶桂兰^[83]纳入70例阿尔茨海默症患者, 结果表明:LWDH组中医临床疗效试验组改善率73.3%(22/30), 高于对照组60%(18/30), 且差异有统计学意义。1项国外数据研究表明^[84], 食管上皮发育不良(一种前肿瘤性病变)患者, 如加入LWDH治疗, 1年内复发率为2.2%, 如不用, 则复发率为12.4%, 5年内复发率分别为9%和24%。卢秀娥^[85]采用LWDH联合丹栀逍遥散方案治疗50例失眠症患者, 痊愈26例, 显效16例, 有效7例, 无效1例, 总有效率98.00%。温秀珍等^[86]探讨LWDH治疗慢性牙周炎的临床疗效, 采用LWDH联合大黄液联合治疗43例慢性牙周炎患者, 显效34例, 有效7例, 无效2例, 总有效率95.35%。

4 LWDH的Q-marker预测分析

经过长期的理论探索与实践验证, Q-Marker的研究已逐步形成系统化的理论体系, 为质量评价与标准规范制定提供了新的解决思路。本文根据Q-Marker五原则进行预测, 建立LWDH的Q-Marker的分析路径图。见增强出版附加材料。

4.1 基于质量传递与溯源的Q-marker预测 本文以LWDH中的“熟地黄”“山茱萸”“山药”“泽泻”“牡丹皮”和“茯苓”为关键词, 在中药系统药理学数据库(TCMSP)进行检索, 得到508个化合物, 其中熟地黄76个, 山茱萸226个, 山药71个, 泽泻46个, 牡丹皮55个, 茯苓34个; 通过口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$, 类药性(DL) ≥ 0.18 等条件, 筛选出活性成分共计94个, 其中2个成分来自熟地黄(谷甾醇, 豆甾醇), 20个成分

来自山茱萸[没食子酸-3-O-(6'-O-没食子醇)-葡萄糖苷, 谷甾醇, 四氢丙氨酸等], 37个成分来自山药(胆固醇阿魏酸酯、麦角甾醇、植酸等), 10个成分来自泽泻(谷甾醇、阿利索尔B、Alisol B等), 10个成分来自牡丹皮[谷甾醇、(+)-儿茶素\山柰酚、梅林等], 15个成分来自茯苓(曲美烯酸、脑甾醇、黑根素等)。除此之外, 众多学者近年来多侧重于对LWDH的定量分析研究。陈荣等^[87]参照2020年版《中华人民共和国药典》对LWDH中14种成分进行定量分析包括尿囊素、地黄苷D、没食子酸、獐牙菜苷、芍药苷等。邱伊星^[88]测得LWDH的11种化学成分包括原儿茶酸、5-羟甲基糠醛、丹皮酚、苯甲酸等化合物的含量。

LWDH化学成分众多, 但发挥药效的主要为入血成分。张雪等^[89]采用超高效液相色谱-线性离子阱/静电场轨道阱高分辨质谱法对LWDH灌胃小鼠的脑脊液进行鉴定, 共分析出38种入血成分, 其中29种为原型成分, 9种代谢产物, 10种原型入血成分, 其主要入血成分包括莫诺昔元、没食子酸、阿魏酸、丹皮酚、5-羟甲基糠醛、原儿茶酸、獐牙菜苷、没食子酸甲酯、马钱苷酸等。王迪等^[90]采用超高效液相色谱-线性离子阱/静电场轨道阱高分辨质谱技术鉴定出LWDH入血入脑成分21个, 其中包括芍药苷、鞣花酸、异土木香内酯等成分。李秋菊等^[91]基于超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术对LWDH干预小鼠血中移行成分进行分析, 共发现包含14个体外原型成分及6个代谢产物在内的20个入血成分; 其中。另有研究表明, 莫诺昔可能为LWDH的体内直接作用物质之一^[92]。

综上所述, LWDH中化学成分有508个, 活性成分有94个, 入血成分有38个。

4.2 基于成分特有性的Q-marker预测

4.2.1 熟地黄 熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 的块根, 为生地黄的炮制加工品。主要含有糖类、环烯醚萜苷类、苯乙醇类、生物碱类、核苷类、紫罗兰酮类。其中梓醇、地黄苷D、毛蕊花糖苷、腺苷在熟地黄诸多化学成分中较具有特征性^[93], 可作为特有成分。

4.2.2 山茱萸 山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* 的干燥成熟果肉。山茱萸中富含多酚、多糖、环烯醚萜类、三萜酸、维生素等化学成分。其特征成分主要包括没食子酸、莫诺昔、5-羟甲基糠醛、獐牙菜苷等化合物^[94]。

4.2.3 山药 山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* 的干燥根茎。山药中的主要化学成分为维生素、皂类、酚酸类、多糖类。豆甾醇、山药多糖、尿嘧啶、尿囊素、腺苷等成分可以作为山药的特征成分^[95]。

4.2.4 泽泻 泽泻为泽泻科植物东方泽泻 *Alisma orientale* 或泽泻 *Alisma plantago-aquatica* 的干燥块茎。现代研究表明, 泽泻中含有糖类、黄酮、酚酸、二萜类、氨基酸、三萜类等成分。其特征成分为原萜烷型四环三萜及愈创木烷型倍半萜^[96], 代表成分有泽泻醇A、泽泻醇B等化学物质。

4.2.5 牡丹皮 牡丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* 的干燥根皮。牡丹皮中富含单萜类、挥发油类、苷类、黄酮类微量元素等。其特征成分为丹皮酚、没食子酸、苯甲酰芍药苷、芍

药苷等化学成分^[97]。

4.2.6 茯苓 茯苓为多孔植物 *Poria cocos* 的干燥菌核。茯苓中主要化学成分为甾醇类、多糖类、挥发油类、三萜类等化学成分。其中, 茯苓酸、土莫酸、猪苓酸C、去氢土莫酸等成分可以作为茯苓的特征成分^[98]。

综上所述, 基于成分特有性分析, LWDH的Q-Marker可能有梓醇、地黄苷D、毛蕊花糖苷、腺苷、没食子酸、莫诺昔、5-羟甲基糠醛、獐牙菜苷、豆甾醇、山药多糖、尿嘧啶、尿囊素、泽泻醇A、泽泻醇B、丹皮酚、没食子酸、苯甲酰芍药苷、芍药苷、茯苓酸、土莫酸、猪苓酸C、去氢土莫酸。

4.3 基于成分与药效关联的Q-marker预测

4.3.1 保护肾脏作用 熟地黄中地黄多糖、牡丹皮中丹皮酚及芍药苷、泽泻中三萜类成分是LWDH中保护肾脏的主要有效成分。地黄多糖可以通过抑制Akt信号通路, 调控肾小球足细胞表型转化过程发挥改善肾功能作用^[99]。牡丹皮中的丹皮酚可以降低大鼠血清中的肌酐、促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 水平^[100], 芍药苷可通过抑制大鼠NF- κ B的表达^[101], 使炎症反应得到抑制, 降低肾损伤及肾毒性。泽泻醇中三萜类成分具有利尿作用^[102], 能够抑制肾结石的形成, 保护肾脏的功能。

4.3.2 抗氧化作用 地黄中地黄多糖和梓醇、茯苓中多糖类、山茱萸环烯醚萜总苷及多酚、牡丹皮中甲醇、丹皮酚、没食子酸、槲皮素、 β -谷甾醇等多种成分均可以起到抗氧化作用。王素云等^[103]研究表明, 梓醇能通过上调雌激素受体(ER)表达激活细胞自噬, 抑制氧化损伤, 改善心肌功能。环烯醚萜总苷可以显著抑制NF- κ B的表达, 提高过氧化氢酶、还原型谷胱甘肽的活性, 从而减少脂质过氧化^[104]。丹皮酚和槲皮素可以抑制活性氧生成、减轻组织损伤、上调抗氧化酶和蛋白质及激活Nrf2/Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)信号通路^[105]。

4.3.3 抗肿瘤作用 茯苓中茯苓酸、熟地黄中梓醇、毛蕊花糖苷、松果菊苷及多糖类成分、山药中薯蓣皂苷、泽泻中23-乙酰泽泻醇B、泽泻醇B、牡丹皮中丹皮酚均可以起到抗肿瘤作用。研究表明茯苓酸可以通过抑制人乳腺癌细胞增殖^[106]及Wnt信号通路^[107]、升高细胞凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达^[108], 调控线粒体途径的细胞凋亡, 从而发挥抗乳腺癌、肾癌、肺癌的作用。刘文斌等^[109]发现松果菊苷能抑制胃癌细胞的增殖, 其机制可能与通过SRY相关HMG-box转录因子4(SOX4)抑制胃癌细胞增殖并促进细胞凋亡有关。

4.3.4 调节免疫作用 LWDH中调节免疫的有效成分主要以多糖类成分为主, 例如茯苓多糖、地黄多糖、山药多糖等成分。茯苓多糖可以增加一氧化氮、炎性细胞因子(如TNF- α 、 γ 干扰素、IL-6)的水平, 并且明显增加Toll样受体4(TLR4)信号通路、NF- κ B信号通路的表达, 从而增强免疫调节作用^[110]。地黄多糖通过增强腹腔巨噬细胞吞噬能力, 调节白细胞介素IL-1 β 、 γ 干扰素、IL-6水平, 起到增强免疫的作用^[111]。

4.3.5 调节脂质作用 LWDH调节脂质代谢作用明显, 茯苓多糖、梓醇、毛蕊花糖苷、山茱萸多糖、薯蓣皂苷、丹皮酚、芍药苷、没食子酸甲酯等均可以起到调节脂质代谢的作用。研究发现梓醇能够下调颈动脉中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的

表达,降低链脲佐菌素诱导或球囊损伤,改善高血糖大鼠的新内膜增生^[112]。山药中薯蓣皂苷元能够改善脂肪分解蛋白的表达^[113],包括磷酸乙酰辅酶A羧化酶、肉碱酰基转移酶1A,以及抑制脂质合成相关蛋白的表达,包括甾醇调节元件结合蛋白1c和脂肪酸合酶,从而发挥调节脂质代谢的作用。

综上所述,地黄多糖、梓醇、丹皮酚、芍药苷、没食子酸、环烯醚萜总苷、毛蕊花糖苷、松果菊、槲皮素、 β -谷甾醇、山药多糖、薯蓣皂苷、茯苓酸、茯苓多糖、泽泻醇B等成分与LWDH药理作用相关,是LWDH发挥药效的活性成分,有望成为LWDH的Q-Marker的候选成分。

4.4 基于复方配伍环境的Q-marker预测 LWDH的配伍理念,可用“三补三泻”理论解释,肾之体属于阴,可用君药熟地黄,臣药山茱萸、山药补肾阴,化精气,为补药。茯苓、泽泻、丹皮作为佐助药,为泻药,与“三味补药”攻补兼施,补肾之体,助肾之用^[114]。现代研究表明,泽泻中活性成分具有通过调控热休克蛋白A5导致药物性肾损伤的机制,而LWDH通过复方配伍通过调控TNF反而对肾脏的具有保护作用,同时也证实了LWDH的安全性^[115]。此外,LWDH中药物配伍得宜,相辅相成。熟地黄-山药-山茱萸入血原型成分的协同作用,对为肾虚少精子症具有显著疗效^[116]。熟地黄-山茱萸相配伍能通过PI3K/Akt信号通路抑制 β -淀粉样蛋白诱导的神经细胞凋亡,改善记忆、认知、运动等功能^[117]。山茱萸-牡丹皮药对中黄酮类、甾醇类等潜在活性成分可以通过多成分、多靶点作用抗肝损伤^[118]。

4.5 基于成分可测性的Q-marker预测 2025年版《中华人民共和国药典》规定熟地黄、山茱萸、泽泻、牡丹皮含量测定成分有地黄苷D、马钱苷、莫诺苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、丹皮酚。而山药、茯苓的检测仅有浸出物,尚未对山药、茯苓化学成分进行规定。耿丽等^[119]建立高效液相色谱指纹图谱对20批LWDH物质基准进行分析,同时测定梓醇、马钱苷和山药素I的含量。代磊等^[120]基于电感耦合等离子体质谱法结合化学计量学分析出LWDH中23种元素的含量,并优化了其提取工艺。易子漾等^[121]采用多波长检测方法测定LWDH中獐牙菜苷、没食子酸、马钱苷、苯甲酰芍药苷、莫诺苷和丹皮酚的含量,并对LWDH进行抗氧化作用的评价。以上方法稳定可靠,重复性良好,可高效精准地应用于LWDH的质量控制,检测成分可作为Q-Marker的筛选依据。

综上,基于成分可测性,LWDH中的地黄苷D、马钱苷、莫诺苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、丹皮酚、獐牙菜苷、没食子酸、苯甲酰芍药苷等化合物可以作为LWDH的Q-Marker的候选成分。

4.6 LWDH的Q-Marker确定 通过分析可知梓醇、地黄苷D、毛蕊花糖苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、山药多糖、没食子酸、茯苓多糖、阿魏酸、丹皮酚、猪苓酸C、茯苓酸、獐牙菜苷、马钱苷、莫诺苷、腺苷、尿囊素、槲皮素、 β -谷甾醇是LWDH中的功效成分。中药现代质量控制要求Q-Marker应满足中药成分的专属性、差异性特征^[122]。结合理化性质与药效专属性可知,梓醇属于环烯醚萜苷类成分,遇热及久煮极易水解降解,在成药中含量极低且稳定性差,

故不作为LWDH的Q-Marker^[123]。阿魏酸、槲皮素、 β -谷甾醇、没食子酸、腺苷存在多种中药中,专属性不强。猪苓酸C、獐牙菜苷、腺苷在LWDH中含量低,研究较少,药效关联性不明确,故不作为LWDH的Q-Marker。山药多糖茯苓多糖虽具有保护肾脏、调节免疫等药理作用,但属于混合物(不同分子量、糖链结构),目前缺乏明确的单一活性成分指标,在LWDH复方中贡献模糊,故在本文中暂不作为LWDH的Q-Marker。因此,LWDH的Q-Marker为地黄苷D、毛蕊花糖苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、丹皮酚、茯苓酸、尿囊素、马钱苷、莫诺苷。

5 讨论

LWDH首载于《小儿药证直诀》,薛己首次将方剂名称明确为“六味地黄丸”。此方历史文献明确记载、组方配伍稳定、制备与古代医籍记载基本一致、临床应用广泛且疗效确切,符合2018年国家药品监督管理局颁布的《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》^[124],是为滋阴补肾之经典名方之一。LWDH中单味药的化学成分的研究已有一定基础。然而,其复方化学成分、药效物质基础、质量控制与评价指标有待进一步明确,故追溯明确药效、完善质量控制与评价标准尤为重要。基于此,本文通过整理总结及系统地梳理LWDH的化学成分、药理作用和临床应用等研究进展并对LWDH的Q-Marker进行预测,初步推测地黄苷D、毛蕊花糖苷、23-乙酰泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇C、丹皮酚、茯苓酸、尿囊素、马钱苷、莫诺苷可以作为LWDH的Q-Marker。

近年来,针对LWDH的研究已取得一定成效,然而现有关于LWDH复方化学成分复方配伍后成分间的相互作用(如沉淀、络合、代谢转化等)研究较少,影响整体药效的阐释。高灵敏度、高通量技术(如UPLC-Q-TOF-MS/MS技术、代谢组学)应用仍有限。药材来源、炮制工艺差异对化学成分的影响尚未系统量化,现有研究多集中于高含量成分(如熟地黄的梓醇、山茱萸的马钱苷、牡丹皮的丹皮酚等),而对低含量但可能具有重要活性的成分(如微量元素、多糖、寡肽、挥发油等)研究较少,多数成分仅停留在结构鉴定和含量测定阶段。此外,缺乏对成分体内代谢过程(如肠道菌群代谢、肝药酶转化)的系统探索,其可能也是影响LWDH质量的潜在因素之一。因此,在后续研究中,可进一步挖掘LWDH配伍及煎煮过程中成分间相互作用机制,以阐明LWDH的药效物质基础及其作用机制,为LWDH的Q-Marker预测提供更多的数据支撑。可以结合网络药理学、药代动力学/药效动力学研究,明确成分的体内代谢途径与药效物质基础,加强成分-活性-机制的关联研究。此外,现有研究表明地黄多糖也具有较好的药理活性,在未来LWDH质量研究中,可考虑将多糖类成分纳入研究范围,为进一步完善LWDH的制剂全过程质量溯源体系的建立及其质量评价与控制方法的开发提供一定的科学依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:42.
QIAN Y. Xiaoler Yaozheng Zhijue[M]. Beijing: People's Medical

- Publishing House, 2006:42.
- [2] 刘相,杨璧英,胡爽,等. 肾劳病源流考[J]. 上海中医药杂志, 2025,59(2):36-40.
LIU X, YANG B Y, HU S, et al. Textual research on the origin and development of Shenlao disease[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2025, 59(2):36-40.
- [3] 戚瑜清,于彦威,郭智超,等. 补阴名方六味地黄丸的源流考察[J]. 浙江中医药大学学报, 2025, 49(3):345-350.
QI Y Q, YU Y W, GUO Z C, et al. Textual research on the origin and development of Liuwei Dihuang pills, a famous yYin-nourishing prescription[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2025, 49(3):345-350.
- [4] 王旭,陈诗琦,张翔,等. 六味地黄丸临床应用进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(20):126-130.
WANG X, CHEN S Q, ZHANG X, et al. Advances in clinical application of Liuwei Dihuang pills[J]. Chin Mod Doctor, 2023, 61(20):126-130.
- [5] 赵志芬,张蒙蒙,翟文生,等. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病的药理、临床及实验研究进展[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(1):132-136.
ZHAO Z F, ZHANG M M, ZHAI W S, et al. Advances in pharmacological, clinical and experimental research of Liuwei Dihuang pills in treating diabetic nephropathy[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2025, 36(1):132-136.
- [6] 吕文君,丁静贤,张沁瑶,等. 六味地黄丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(2):35-38.
LYU W J, DING J X, ZHANG Q Y, et al. Efficacy of Liuwei Dihuang pills combined with calcium dobesilate in diabetic nephropathy[J]. J Hubei Univ Chin Med, 2025, 27(2):35-38.
- [7] 吴锦美. 补肾利湿活血法治疗慢性肾小球肾炎临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1):227-229.
WU J M. Clinical study on Bushen Lishi Huoxue therapy for chronic glomerulonephritis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(1):227-229.
- [8] 徐君,张晓俊,李森丽,等. 六味地黄丸联合恩格列净治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. 吉林医学, 2024, 45(11):2738-2740.
XU J, ZHANG X J, LI S L, et al. Cost-effectiveness analysis of Liuwei Dihuang pills combined with empagliflozin for type 2 diabetes[J]. Jilin Med J, 2024, 45(11):2738-2740.
- [9] 谢文艳,陈金水. 六味地黄丸加减汤治疗高血压病的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(9):37-38.
XIE W Y, CHEN J S. Clinical efficacy observation of modified Liuwei Dihuang decoction in treating hypertension[J]. Inner Mongolia J Tradit Chin Med, 2015, 34(9):37-38.
- [10] 钱志国. 六味地黄丸对2型糖尿病合并高血脂血症的疗效[J]. 中医临床研究, 2013, 5(19):20-21.
QIAN Z G. Efficacy of Liuwei Dihuang pills in type 2 diabetes with hyperlipidemia[J]. Clin J Chin Med, 2013, 5(19):20-21.
- [11] 吴喜娟. 六味地黄丸联合雌孕激素治疗围绝经期综合征临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(12):2137-2139.
WU X J. Clinical observation of Liuwei Dihuang pills combined with estrogen-progestin for perimenopausal syndrome[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2022, 38(12):2137-2139.
- [12] 廖贵凤,韦欣宏,罗志娟. 罗志娟治疗多囊卵巢综合征所致闭经经验[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(6):725-726.
LIAO G F, WEI X H, LUO Z J. LUO Zhijuan's experience in treating PCOS-induced amenorrhea[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2017, 33(6):725-726.
- [13] 龚竹韵. 六味地黄丸加减治疗月经不调临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(8):1517-1519.
GONG Z Y. Clinical study of modified Liuwei Dihuang pills for menstrual disorders[J]. Clin J Chin Med, 2018, 30(8):1517-1519.
- [14] 王梅生,周俊英,王乐荣. 针灸联合六味地黄丸序贯治疗肾精亏虚型早发性卵巢功能不全临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(13):110-112.
WANG M S, ZHOU J Y, WANG L R. Sequential therapy of acupuncture and Liuwei Dihuang pills for premature ovarian insufficiency(kidney essence deficiency)[J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2024, 22(13):110-112.
- [15] 魏光成,张智龙,张馨文,等. 基于整合证据链和GRADE的12种常用中成药治疗骨质疏松症证据评价[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15):4372-4385.
WEI G C, ZHANG Z L, ZHANG X W, et al. Evidence evaluation of 12 Chinese patent medicines for osteoporosis based on evidence chain and GRADE system[J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(15):4372-4385.
- [16] 宋文涛. 六味地黄丸联合美金刚对阿尔茨海默症认知功能及QOL-AD评分的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9):1103-1105.
SONG W T. Effects of Liuwei Dihuang pills combined with memantine on cognitive function and QOL-AD in Alzheimer's disease[J]. Inner Mongolia Med J, 2021, 53(9):1103-1105.
- [17] 刘梓桑,郑瑛瑛,袁梦琪,等. 基于“肝肾同源”理论防治乳腺癌内分泌治疗相关性骨质疏松症的思路探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(2):293-297.
LIU Z S, ZHENG Y Y, YUAN M Q, et al. Prevention and treatment of endocrine therapy-related osteoporosis in breast cancer based on "liver-kidney homology" theory [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2025, 42(2):293-297.
- [18] 荣红国,巩舒扬,张馨月,等. 六味地黄丸在儿科中的历史沿革与现代临床应用分析[J]. 中医药学报, 2025, 53(1):57-61.
RONG H G, GONG S Y, ZHANG X Y, et al. Historical evolution and modern clinical application of Liuwei Dihuang pills in pediatrics[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2025, 53(1):57-61.
- [19] 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.
LIU C X, CHEN S L, XIAO X H, et al. Quality marker (Q-Marker) of traditional Chinese medicine: A new concept for quality control of Chinese medicinal products[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(9):1443-1457.
- [20] 高如汐,王凡一,刘想,等. 熟地黄历史沿革及其化学成分和药理作用的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(5):167-176.
GAO R X, WANG F Y, LIU X, et al. Research progress on

- historical evolution, chemical constituents and pharmacological effects of *Rehmanniae Radix Praeparata* [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2025, 27(5): 167-176.
- [21] 许平翠,朱赋健,郑纯威,等. 基于HPLC多波长融合指纹图谱及谱效关系的熟地黄活性成分研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(22): 2901-2907.
XU P C, ZHU F J, ZHENG C W, et al. Study on active components of *Rehmanniae Radix Praeparata* based on HPLC multi-wavelength fusion fingerprint and spectrum-effect relationship [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(22): 2901-2907.
- [22] 吴晓云,王迅,王丹丹,等. 基于顶空-气相色谱-离子迁移谱法的地黄与酒炖熟地黄及蒸制熟地黄挥发性化学成分表征及差异性研究[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(16): 2228-2236.
WU X Y, WANG X, WANG D D, et al. Characterization and differentiation of volatile chemical components in *Rehmanniae Radix* and its wine-steamed and steamed products by HS-GC-IMS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(16): 2228-2236.
- [23] 吕锦锦,张靖柯,李孟,等. 熟地黄化学成分研究[J]. *中药材*, 2021, 44(7): 1645-1650.
LYU J J, ZHANG J K, LI M, et al. Study on chemical constituents of *Rehmanniae Radix Praeparata* [J]. *J Chin Med Mater*, 2021, 44(7): 1645-1650.
- [24] 李红彬等,冯庆梅等,张玲霞,等. 酒萸肉环烯醚萜类化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(5): 1273-1278.
LI H B, FENG Q M, ZHANG L X, et al. Study on iridoid glycosides from *Corni Fructus* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(5): 1273-1278.
- [25] 张立强,单国顺,洪艺丹,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS和UPLC-QqQ-MS/MS的山茱萸不同炮制品化学成分定性分析与定量分析[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2145-2158.
ZHANG L Q, SHAN G S, HONG Y D, et al. Qualitative and quantitative analysis of chemical constituents in different processed products of *Corni Fructus* by UPLC-Q-TOF-MS and UPLC-QqQ-MS/MS [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(8): 2145-2158.
- [26] 向俊,范倩,陈雪冰,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS联用和GNPS技术对山茱萸及其炮制品的化学成分差异研究[J]. *中草药*, 2023, 54(24): 7989-8006.
XIANG J, FAN Q, CHEN X B, et al. Study on chemical composition differences between *Corni Fructus* and its processed products by UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with GNPS technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(24): 7989-8006.
- [27] 葛成成,陈桂花,郑夏静,等. 山药释名考证[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(16): 71-73.
GE C C, CHEN G H, ZHENG X J, et al. Textual research on the name of *Dioscoreae Rhizoma* [J]. *China Med Herald*, 2017, 14(16): 71-73.
- [28] XUE H Y, LI J R, LIU Y G, et al. Optimization of the ultrafiltration-assisted extraction of Chinese yam polysaccharide using response surface methodology and its biological activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 1186-1193.
- [29] Sun J, Gan C, Huang J, et al. Determination of triterpenoids and phenolic acids from *Sanguisorba officinalis* L by HPLC-ELSD and its application [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4505.
- [30] 严林,欧则民,王艳静,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS的泽泻盐制前后血清药物化学比较分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 122-130.
YAN L, OU Z M, WANG Y J, et al. Comparative serum pharmacochimistry analysis of *Alismatis Rhizoma* before and after salt processing based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(23): 122-130.
- [31] 张春彬,李琳,康茜,等. HPLC一测多评法测定泽泻饮片中6种三萜类成分的含量[J]. *华西药学杂志*, 2023, 38(1): 79-83.
ZHANG C B, LI L, KANG X, et al. Determination of six triterpenoids in *Alismatis Rhizoma* by HPLC-QAMS [J]. *West China J Pharm Sci*, 2023, 38(1): 79-83.
- [32] 彭华胜,王德群,彭代银,等. 药用牡丹基原的考证和调查[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(9): 1632-1636.
PENG H S, WANG D Q, PENG D Y, et al. Textual research and investigation on the origin of medicinal *Paeonia suffruticosa* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(9): 1632-1636.
- [33] 胡云飞,裴月梅,吴虹,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术研究不同产地牡丹皮药材化学成分的差异[J]. *中草药*, 2016, 47(17): 2984-2992.
HU Y F, PEI Y M, WU H, et al. Study on chemical composition differences of Moutan Cortex from different habitats based on UPLC-Q-TOF-MS technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(17): 2984-2992.
- [34] 曹杰楠,王媛媛,夏梦莹,等. 基于指纹图谱及多元统计分析评价牡丹皮的质量[J]. *中药材*, 2021, 44(3): 644-648.
CAO J N, WANG Y Y, XIA M Y, et al. Quality evaluation of Moutan Cortex based on fingerprint and multivariate statistical analysis [J]. *J Chin Med Mater*, 2021, 44(3): 644-648.
- [35] 陆彩侠,孔垂皓,唐旭,等. 牡丹皮正丁醇部位化学成分研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2024, 36(10): 1714-1720.
LU C X, KONG C H, TANG X, et al. Chemical constituents from n-butanol fraction of Moutan Cortex [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2024, 36(10): 1714-1720.
- [36] 陈蓉,张超,顾倩,等. 柱前衍生-HPLC法同时测定不同产地茯苓中18种氨基酸含量[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(2): 297-303.
CHEN R, ZHANG C, GU Q, et al. Simultaneous determination of 18 amino acids in *Poria* from different habitats by pre-column derivatization-HPLC [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37(2): 297-303.
- [37] 张丹丹,万文标,尧青,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS结合网络药理学及实验验证探究茯苓水提物降血糖的机制[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(14): 3980-3989.
ZHANG D D, WAN W B, YAO Q, et al. Exploring the hypoglycemic mechanism of *Poria* water extract by UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology and experimental verification [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(14): 3980-3989.

- [38] 陈素娥,孙红,朱琳,等. 茯苓药材高效液相色谱指纹图谱及多指标成分定量研究[J]. 中南药学,2020,18(9):1507-1512.
CHEN S E, SUN H, ZHU L, et al. HPLC fingerprint and multi-component quantitative analysis of Poria [J]. Central South Pharm, 2020, 18(9): 1507-1512.
- [39] 赵婷秀,曹迪,茆文莉,等. HPLC-QTOF-MS分析六味地黄丸不同部位的化学成分[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(4):489-496.
ZHAO T X, CAO D, MAO W L, et al. Chemical composition analysis of different parts of Liuwei Dihuang pill by HPLC-QTOF-MS[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm, 2018, 29(4): 489-496.
- [40] 邱琦,徐艳明,薛傲,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术及网络药理学方法探讨六味地黄丸入脑成分改善D-gal模型大鼠学习记忆能力的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析,2022,22(11):1294-1301.
QIU Q, XU Y M, XUE A, et al. Mechanism of Liuwei Dihuang pill's brain-entering components in improving learning and memory ability of D-gal model rats based on UPLC-Q-TOF-MS technology and network pharmacology [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2022, 22(11): 1294-1301.
- [41] XU Z J, SHU S, LI Z J, et al. Liuwei Dihuang pill treats diabetic nephropathy in rats by inhibiting of TGF-beta/SMADS, MAPK, and NF-kB and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(3): e5879.
- [42] 张瑞义,舒适,李志杰,等. 六味地黄丸干预阿霉素小鼠肾病对p38MAPK及NF-kB信号通路的影响[J]. 数理医药学杂志,2017,30(7):949-953.
ZHANG R Y, SHU S, LI Z J, et al. Effects of Liuwei Dihuang pills on p38MAPK and NF-kB signaling pathways in adriamycin-induced nephropathy in mice [J]. J Math Med, 2017, 30(7): 949-953.
- [43] 李旭华,彭亚军,盛望,等. 六味地黄丸干预FGF23/Klotho轴对慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱模型大鼠的影响[J]. 中医药导报,2024,30(10):36-40.
LI X H, PENG Y J, SHENG W, et al. Effects of Liuwei Dihuang pills on FGF23/Klotho axis in chronic renal failure model rats with calcium-phosphorus metabolism disorder [J]. Guide J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 30(10): 36-40.
- [44] 丁文君,陈彩英,沈明霞,等. 中药复方基于Wnt/beta-catenin信号通路调控糖尿病肾病研究进展[J]. 河南中医,2024,44(6):935-941.
DING W J, CHEN C Y, SHEN M X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine compounds in regulating diabetic nephropathy via Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Henan Tradit Chin Med, 2024, 44(6): 935-941.
- [45] 李莉. 六味地黄丸对H₂O₂致MC3T3-E1细胞氧化损伤的保护机制研究[D]. 福州:福建中医药大学,2021.
LI L. Protective mechanism of Liuwei Dihuang pills against H₂O₂-induced oxidative damage in MC3T3-E1 cells [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [46] 李宏元,杨柳,靳宪辉. 缺氧诱导因子与骨稳态失衡类疾病的相关性[J]. 中国组织工程研究,2022,26(33):5393-5399.
LI H Y, YANG L, JIN X H. Correlation between hypoxia-inducible factors and bone homeostasis imbalance diseases [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(33): 5393-5399.
- [47] BOHDANOWICZ M, COSÍO G, BACKER J M, et al. Class I and class III phosphoinositide 3-kinases are required for actin polymerization that propels phagosomes [J]. J Cell Biol, 2010, 191(5): 999-1012.
- [48] LI Q, XING S, CHEN Y, et al. Reasonably activating Nrf2: A long-term, effective and controllable strategy for neurodegenerative diseases [J]. Eur J Med Chem, 2020, 185: 111862.
- [49] 蔡菊,袁永,宋军营,等. 六味地黄丸通过Nrf2/HO-1通路抗氧化应激防治阿尔茨海默病的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(3):1002-1010.
CAI J, YUAN Y, SONG J Y, et al. Mechanism of Liuwei Dihuang pills in preventing Alzheimer's disease through antioxidation via Nrf2/HO-1 pathway [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2023, 25(3): 1002-1010.
- [50] 郭澜. 基于ERK/mTOR通路调控自噬探讨六味地黄丸减轻成骨细胞氧化应激损伤的分子机制[D]. 福州:福建中医药大学,2022.
GUO L. Molecular mechanism of Liuwei Dihuang pills in alleviating oxidative stress damage of osteoblasts by regulating autophagy via ERK/mTOR pathway [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [51] GUO Y, PAN W, LIU S, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [52] 郑里翔,权威,周露,等. 六味地黄丸对三阴性乳腺癌MAP3K1、SOX2表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9):5-8.
ZHENG L X, QUAN W, ZHOU L, et al. Effects of Liuwei Dihuang pills on MAP3K1 and SOX2 expression in triple-negative breast cancer [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(9): 5-8.
- [53] 易华,苏俊芳,李雪,等. 基于Cx32探讨六味地黄丸增效自杀基因抗肝癌的缝隙连接机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):76-81.
YI H, SU J F, LI X, et al. Gap junction mechanism of Liuwei Dihuang pills in enhancing suicide gene therapy against liver cancer based on Cx32 [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(1): 76-81.
- [54] 谢斌,余功,饶斌,等. 六味地黄汤辅助环磷酰胺对荷H22小鼠肝癌组织VEGF及VEGFR2蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报,2015,27(4):72-75.
XIE B, YU G, RAO B, et al. Effects of Liuwei Dihuang decoction combined with cyclophosphamide on VEGF and VEGFR2 protein expression in H22 liver cancer-bearing mice [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2015, 27(4): 72-75.
- [55] 饶斌,谢斌,谢雄,等. 六味地黄汤辅助环磷酰胺对荷H22肝癌小鼠MMP9、NF-kB表达的影响[J]. 江西中医药大学学报,2015,27(3):73-75.
RAO B, XIE B, XIE X, et al. Effects of Liuwei Dihuang

- decoction combined with cyclophosphamide on MMP9 and NF- κ B expression in H22 liver cancer-bearing mice[J]. *J Jiangxi Univ Tradit Chin Med*, 2015, 27(3): 73-75.
- [56] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. JAK/STAT通路介导的六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证的免疫调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1747-1750.
- CHEN J, XIE L H, LI S Q, et al. Immunomodulatory effects of Liuwei Dihuang pills on postmenopausal osteoporosis with kidney Yin deficiency syndrome mediated by JAK/STAT pathway [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(4): 1747-1750.
- [57] 杨娟娟, 吕忠美, 王姝琴. 六味地黄丸联合辛伐他汀对肾阴亏损型糖尿病肾病病人炎症免疫指标和肾纤维化的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(12): 2241-2244.
- YANG J J, LYU Z M, WANG S Q. Effects of Liuwei Dihuang pills combined with simvastatin on inflammatory immune indexes and renal fibrosis in patients with diabetic nephropathy of kidney Yin deficiency type [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(12): 2241-2244.
- [58] 张文静, 赵婷秀, 王惠琪, 等. 六味地黄丸增效小鼠黑色素瘤 HSV-tk/GCV 自杀基因疗法的免疫机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(8): 1120-1128.
- ZHANG W J, ZHAO T X, WANG H Q, et al. Immune mechanism of Liuwei Dihuang pills in enhancing HSV-tk/GCV suicide gene therapy for melanoma in mice [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm*, 2021, 32(8): 1120-1128.
- [59] 樊国华, 李悦, 袁泽婷, 等. 树突状细胞在肿瘤中的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(1): 86-90.
- FAN G H, LI Y, YUAN Z T, et al. Research progress of dendritic cells in tumors [J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 25(1): 86-90.
- [60] 胡明财, 何建华, 章卓, 等. 六味地黄丸对2型糖尿病大鼠周围神经病变的影响[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(3): 351-355.
- HU M C, HE J H, ZHANG Z, et al. Effects of Liuwei Dihuang pills on peripheral neuropathy in type 2 diabetic rats [J]. *Chin J New Drugs*, 2014, 23(3): 351-355.
- [61] 仇同同, 邓玉春, 王翠喆, 等. 游离脂肪酸通过FFAR4抑制脂肪细胞KLF15的表达和葡萄糖消耗[J]. *石河子大学学报: 自然科学版*, 2020, 38(6): 734-740.
- QIU T T, DENG Y C, WANG C Z, et al. Free fatty acids inhibit KLF15 expression and glucose consumption in adipocytes through FFAR4 [J]. *J Shihezi Univ: Nat Sci*, 2020, 38(6): 734-740.
- [62] 徐继禧. 六味地黄丸对糖尿病大鼠椎间盘组织退变的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- XU J X. Effects of Liuwei Dihuang pills on intervertebral disc degeneration in diabetic rats [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
- [63] 张政赢, 鞠阳, 刘晓宁, 等. 六味地黄丸合二至丸组方联合西医常规治疗对早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的临床疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(1): 47-50.
- ZHANG Z Y, JU Y, LIU X N, et al. Clinical efficacy observation of Liuwei Dihuang pills combined with Erzhi pills plus conventional western medicine treatment for early diabetic nephropathy (liver-kidney Yin deficiency syndrome) [J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*, 2024, 24(1): 47-50.
- [64] 郑红梅, 黄鹤, 陆敏. 六味地黄丸合桃红四物汤加减治疗肝肾阴虚糖尿病肾病疗效分析[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(9): 68-70.
- ZHENG H M, HUANG H, LU M. Therapeutic effect analysis of Liuwei Dihuang pills combined with modified Taohong Siwu decoction on diabetic nephropathy with liver-kidney Yin deficiency [J]. *Clin J Chin Med*, 2022, 14(9): 68-70.
- [65] 史丽钰. 补肾益气汤合六味地黄丸治疗糖尿病肾病临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(1): 73-74.
- SHI L Y. Clinical observation of Bushen Yiqi decoction combined with Liuwei Dihuang pills in treating diabetic nephropathy [J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2020, 18(1): 73-74.
- [66] 张家丽, 徐钊熠, 马秀宁. 六味地黄汤加减治疗慢性肾炎110例临床疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(35): 195-196.
- ZHANG J L, XU Z Y, MA X N. Clinical efficacy analysis of modified Liuwei Dihuang decoction in treating 110 cases of chronic nephritis [J]. *Chin Med Guide*, 2016, 14(35): 195-196.
- [67] 刘菊, 李慧. 基于古今医案云平台系统分析国医大师治疗肾虚型高血压的用药规律[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(20): 3673-3676.
- LIU J, LI H. Analysis of medication rules of national medical masters in treating hypertension with kidney deficiency pattern based on ancient and modern medical case cloud platform system [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(20): 3673-3676.
- [68] 刘会中, 孙思怡, 李党召, 等. 六味地黄丸联合恩格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(12): 3091-3096.
- LIU H Z, SUN S Y, LI D Z, et al. Clinical study of Liuwei Dihuang pills combined with empagliflozin in treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(12): 3091-3096.
- [69] 姜铭, 姚锐, 袁维运. 针刺联合六味地黄丸加味干预老年卒中伴高血压患者(肝肾阴虚型)的临床观察及对患者血压水平影响[J]. *中华中医药学刊*, 2026, 44(3): 180-184.
- JIANG M, YAO R, YUAN W Y. Clinical observation of acupuncture combined with modified Liuwei Dihuang pills in elderly stroke patients with hypertension (liver-kidney Yin deficiency type) and its effect on blood pressure [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2026, 44(3): 180-184.
- [70] 蒋雪蓉. 六味地黄丸对糖尿病伴有高血脂患者的疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(27): 52-54.
- JIANG X R. Observation on the efficacy of Liuwei Dihuang pills in diabetic patients with hyperlipidemia [J]. *Clin J Chin Med*, 2014, 6(27): 52-54.
- [71] 王新华, 朱世国, 丰平. 六味地黄丸联合雌激素治疗围绝经期综合征的临床效果[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(22): 24-26.
- WANG X H, ZHU S G, FENG P. Clinical effect of Liuwei Dihuang pills combined with estrogen in treatment of perimenopausal syndrome [J]. *Clin Reasonable Drug Use*, 2023, 16(22): 24-26.
- [72] 陈焯, 陈超. 六味地黄丸联合雌二醇地屈孕酮治疗围绝经期综

- 合征的临床研究[J]. 北方药学, 2024, 21(5): 56-58.
- CHEN Y, CHEN C. Clinical study of Liuwei Dihuang pills combined with estradiol and dydrogesterone in treatment of perimenopausal syndrome[J]. North Pharm J, 2024, 21(5): 56-58.
- [73] 狄丹华, 杨准叶. 紫河车合六味地黄丸治疗青春期多囊卵巢综合征30例临床观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(22): 189-190.
- DI D H, YANG Z Y. Clinical observation of 30 cases of adolescent polycystic ovary syndrome treated with Ziheche combined with Liuwei Dihuang pills[J]. Chin Med Guide, 2019, 17(22): 189-190.
- [74] 杨小青. 加味逍遥丸联合六味地黄丸在肾虚型月经失调患者中的应用[J]. 河南医学研究, 2020, 29(23): 4374-4375.
- YANG X Q. Application of Jiawei Xiaoyao pills combined with Liuwei Dihuang pills in patients with menstrual disorders of kidney deficiency type[J]. Henan Med Res, 2020, 29(23): 4374-4375.
- [75] 刘肖林, 吴梓春, 戴晖. 六味地黄丸治疗卵巢早衰的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2019, 6(1): 72-73.
- LIU X L, WU Z C, DAI H. Observation on clinical effect of Liuwei Dihuang pills in treatment of premature ovarian failure[J]. J Pract Gynecol Endocrinol: Electron Ed, 2019, 6(1): 72-73.
- [76] 王璠琛, 何琪, 肖嘉聪, 等. “肾主骨”理论“髓先于骨变”的肾-髓-骨调节机制构建[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(9): 1354-1361.
- WANG F C, HE Q, XIAO J C, et al. Construction of kidney-marrow-bone regulation mechanism of "marrow changes precede bone changes" in "kidney governing bones" theory[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(9): 1354-1361.
- [77] 龙穆玲. 地舒单抗联合六味地黄丸治疗肝肾阴虚型骨质疏松性椎体压缩骨折PVP术后的疗效观察[D]. 成都: 成都体育学院, 2024.
- LONG M L. Observation on the efficacy of denosumab combined with Liuwei Dihuang pills in treatment of osteoporotic vertebral compression fractures with liver-kidney Yin deficiency after PVP [D]. Chengdu: Chengdu Sport University, 2024.
- [78] 谭小艳, 李新华, 陈光华, 等. 六味地黄丸联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(10): 47-51.
- TAN X Y, LI X H, CHEN G H, et al. Clinical efficacy of Liuwei Dihuang pills combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Chin J Drug Econo, 2024, 19(10): 47-51.
- [79] 白津硕. 六味地黄丸治疗肝肾阴虚型原发性骨质疏松症临床疗效的荟萃分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- BAI J S. Meta-analysis of clinical efficacy of Liuwei Dihuang pills in treatment of primary osteoporosis with liver-kidney yin deficiency [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [80] 张爱群, 蔡秀莺, 谢亦娴. 六味地黄丸治疗肝肾阴虚型原发性骨质疏松症临床疗效分析[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(4): 870-873.
- ZHANG A Q, CAI X Y, XIE Y X. Clinical efficacy analysis of Liuwei Dihuang pills in treatment of primary osteoporosis with liver-kidney yin deficiency[J]. Heilongjiang Med J, 2023, 36(4): 870-873.
- [81] 安娟, 匡浩铭, 李振宇, 等. 六味地黄丸治疗2型糖尿病性骨质疏松症的疗效评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(7): 1216-1220.
- AN J, KUANG H M, LI Z Y, et al. Efficacy evaluation of Liuwei Dihuang pills in treatment of type 2 diabetic osteoporosis[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2022, 42(7): 1216-1220.
- [82] 许晓霞, 王亚君, 喜雷, 等. 六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 878-883.
- XU X X, WANG Y J, XI L, et al. Clinical study of Liuwei Dihuang pills combined with leuporelin acetate in treatment of girls with central precocious puberty[J]. Drugs Clin, 2023, 38(4): 878-883.
- [83] 饶桂兰. 六味地黄丸治疗阿尔兹海默病肾阴亏虚证的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- RAO G L. Clinical efficacy observation of Liuwei Dihuang pills in treating Alzheimer's disease with kidney Yin deficiency syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2024.
- [84] ZHANG J P, ZHOU D J. Changes in leucocytic estrogen receptor levels in patients with climacteric syndrome and therapeutic effect of Liuwei Dihuang pills[J]. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 1991, 11(9): 521-523, 515.
- [85] 卢秀娥. 丹栀逍遥散加六味地黄丸加减治疗失眠的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(24): 32-36.
- LU X E. Clinical efficacy observation of modified Danzhi Xiaoyao powder combined with Liuwei Dihuang pills in treating insomnia[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2024, 18(24): 32-36.
- [86] 温秀珍, 杨建良, 陈建平. 六味地黄丸联合大黄液治疗慢性牙周炎的效果分析[J]. 中外医药研究, 2024, 3(3): 78-80.
- WEN X Z, YANG J L, CHEN J P. Effect analysis of Liuwei Dihuang pills combined with rhubarb liquid in treating chronic periodontitis[J]. Chin Foreign Med Res, 2024, 3(3): 78-80.
- [87] 陈荣, 钟水生, 王亚琼, 等. 六味地黄丸定量分析方法和评价体系的建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 177-184.
- CHEN R, ZHONG S S, WANG Y Q, et al. Establishment of quantitative analysis method and evaluation system for Liuwei Dihuang pills[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(16): 177-184.
- [88] 邱伊星. 六味地黄丸及其相关制剂的指纹图谱质量控制方法研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- QIU Y X. Study on fingerprint quality control methods of Liuwei Dihuang pills and its related preparations [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2016.
- [89] 张雪, 佟玉良, 夏天利, 等. 六味地黄丸入血、入脑成分分析[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3534-3539.
- ZHANG X, TONG Y L, XIA T L, et al. Analysis of blood-entering and brain-entering components of Liuwei Dihuang pills [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(11): 3534-3539.

- [90] 王迪,张宁,陈雪,等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS和网络药理学探讨六味地黄丸治疗AD潜在作用机制[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(4): 580-589.
WANG D, ZHANG N, CHEN X, et al. Potential mechanism of Liuwei Dihuang pills in treating Alzheimer's disease based on UPLC-LTQ-Orbitrap-MS and network pharmacology[J]. Chin J Pharm Anal, 2022, 42(4): 580-589.
- [91] 李秋菊,王萍,王美佳,等. 基于中医方证代谢组学技术的六味地黄丸干预脑瘫大鼠模型研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1684-1696.
LI Q J, WANG P, WANG M J, et al. Study on Liuwei Dihuang pills intervening cerebral palsy rat model based on traditional Chinese medicine prescription-syndrome metabolomics technology[J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2016, 18(10): 1684-1696.
- [92] 戴冰,肖子曾,刘磊,等. 六味地黄丸入血成分莫诺昔对大鼠前脂肪细胞增殖与分化的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007(11): 1245-1249.
DAI B, XIAO Z Z, LIU L, et al. Effects of morroniside, a blood component of Liuwei Dihuang pills, on proliferation and differentiation of rat preadipocytes[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007(11): 1245-1249.
- [93] 张丽先,魏悦,李飞飞,等. 地黄不同炮制品指纹图谱模式识别及多成分含量测定[J]. 湖北农业科学, 2023, 62(9): 135-141.
ZHANG L X, WEI Y, LI F F, et al. Pattern recognition of fingerprint and multi-component content determination of different processed products of Rehmanniae Radix[J]. Hubei Agric Sci, 2023, 62(9): 135-141.
- [94] 刘昱. 中药材山茱萸质量标志物和多糖研究[D]. 天津:天津科技大学, 2022.
LIU Y. Study on quality markers and polysaccharides of medicinal material Corni Fructus[D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2022.
- [95] 宿婷婷,赵旭,汪坤,等. 山药的质量控制现状及质量标志物预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(12): 1424-1430.
SU T T, ZHAO X, WANG K, et al. Current status of quality control and prediction analysis of quality markers for Dioscoreae Rhizoma[J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(12): 1424-1430.
- [96] 常晓燕. 泽泻汤化学成分及抗非酒精性脂肪肝谱效关系研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2020.
CHANG X Y. Study on chemical constituents of Alismatis decoction and spectrum-effect relationship against non-alcoholic fatty liver disease[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2020.
- [97] 王彩虹,邱智东,王永春,等. 牡丹皮的现代研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中药材, 2023, 46(9): 2361-2369.
WANG C H, QIU Z D, WANG Y C, et al. Modern research progress and prediction analysis of quality markers for Moutan Cortex[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(9): 2361-2369.
- [98] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
DENG T M, PENG D Y, YU N J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Poria and prediction analysis of its quality markers[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [99] 胡汝明,谢岳婷,陈剑川. 基于AKT/GSK-3 β 信号通路探讨熟地黄提取物对糖尿病肾病大鼠肾小球脏层上皮细胞表型转化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2497-2500.
HU R M, XIE Y T, CHEN J C. Effects of Rehmanniae Radix Praeparata extract on phenotypic transformation of glomerular visceral epithelial cells in diabetic nephropathy rats based on AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(10): 2497-2500.
- [100] Lee H, Lee G, Kim H, et al. Paeonol, a major compound of Moutan Cortex, attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 310989.
- [101] 赵世杰,王文荣,王婧一,等. 芍药苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(11): 985-987.
ZHAO S J, WANG W R, WANG J Y, et al. Effect of paeoniflorin on renal interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction rats[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2018, 19(11): 985-987.
- [102] 黄小强,张雪,李小红,等. 泽泻不同提取部位对大鼠的利尿作用[J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 21-23.
HUANG X Q, ZHANG X, LI X Y, et al. Diuretic effects of different extracts of Alismatis Rhizoma in rats[J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2016, 47(5): 21-23.
- [103] 王素云,卢颖,蔡丹凤,等. 基于雌激素受体探讨梓醇对抗糖剥夺心肌细胞损伤的作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6): 786-792.
WANG S Y, LU Y, CAI D F, et al. Effect of catalpol against glucose deprivation-induced cardiomyocyte injury based on estrogen receptor[J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(6): 786-792.
- [104] ZHENG T, PENG J, PEI T, et al. Cornel iridoid glycoside exerts a neuroprotective effect on neuroinflammation in rats with brain injury by inhibiting NF-kappaB and STAT3[J]. 3 Biotech, 2019, 9(5): 195.
- [105] ZHANG B, YU D, LUO N, et al. Four active monomers from Moutan Cortex exert inhibitory effects against oxidative stress by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2020, 24(5): 373-384.
- [106] 江薇. 茯苓酸通过激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶诱导人乳腺癌细胞MDA-MB-231凋亡[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3861-3865.
JIANG W. Poriaic acid induces apoptosis of human breast cancer cells MDA-MB-231 by activating poly ADP-ribose polymerase[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(21): 3861-3865.
- [107] 董建设,赵俊峰,张林超,等. 茯苓酸通过Wnt信号通路对肾癌细胞生物学特性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2241-2244.
DONG J S, ZHAO J F, ZHANG L C, et al. Effects of poriaic acid on biological characteristics of renal carcinoma cells through Wnt

- signaling pathway[J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(9): 2241-2244.
- [108] Lee S, Lee S, Roh HS, et al. Cytotoxic constituents from the sclerotia of *Poria cocos* against human lung adenocarcinoma cells by inducing mitochondrial apoptosis[J]. *Cells*, 2018, 7(9): 116.
- [109] 刘文斌, 高杨, 王艳良, 等. 松果菊苷通过性别决定区Y框蛋白4对胃癌AGS细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. *中国药师*, 2021, 24(6): 1064-1069.
- LIU W B, GAO Y, WANG Y L, et al. Effects of echinacoside on proliferation and apoptosis of gastric cancer AGS cells through sex determining region Y-box protein 4[J]. *China Pharm*, 2021, 24(6): 1064-1069.
- [110] TIAN H, LIU Z, PU Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108709.
- [111] 徐倩倩, 杨万群, 王玉波, 等. 熟地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(2): 693-703.
- XU Q Q, YANG W Q, WANG Y B, et al. Immunomodulatory effects of *Rehmanniae Radix Praeparata Polysaccharides* on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. *China Anim Husb Vet Med*, 2023, 50(2): 693-703.
- [112] LIN C, WANG B, FANG W, et al. Catalpol ameliorates neointimal hyperplasia in diabetic rats[J]. *Planta Med*, 2019, 85(5): 406-411.
- [113] ZHOU Y, LI R, ZHENG Y, et al. Diosgenin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by modulating the gut microbiota and related lipid/amino acid metabolism in high fat diet-fed rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854790.
- [114] 张慧康, 于森, 周计春. 六味地黄丸“三泻”药辨疑[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(2): 280-282.
- ZHANG H K, YU M, ZHOU J C. Discussion on the "three draining herbs" in Liuwei Dihuang pills[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2022, 28(2): 280-282.
- [115] 王萌萌, 方健, 栾相佳, 等. 基于“肠-肾轴”的泽泻致肾损伤及在六味地黄丸配伍中的肾脏保护机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2026, 44(1): 121-127, 268-271.
- WANG M M, FANG J, LUAN X J, et al. Renal injury induced by *Alismatis Rhizoma* based on "gut-kidney axis" and renal protection mechanism in Liuwei Dihuang pills compatibility[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2026, 44(1): 121-127, 268-271.
- [116] 邢志政. 熟地黄-山药-山茱萸治疗肾阴虚少精子症作用机制及药效物质基础研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- XING Z Z. Mechanism and pharmacodynamic material basis of *Rehmanniae Radix Praeparata-Dioscoreae Rhizoma-Corni Fructus* in treating oligospermia with kidney Yin deficiency[D]. Xi'an: Air Force Medical University, 2024.
- [117] 王旭, 许原, 管亚男, 等. 熟地黄-山茱萸药对通过PI3K/AKT通路对A β 25-35诱导的N2a细胞凋亡的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(2): 151-154.
- WANG X, XU Y, GUAN Y N, et al. Effects of *Rehmanniae Radix Praeparata-Corni Fructus* herb pair on A β 25-35-induced apoptosis of N2a cells via PI3K/AKT pathway[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(2): 151-154.
- [118] 白颖锋, 李雪梅, 韩笑, 等. 基于综合生物信息学筛选山茱萸-牡丹皮抗肝损伤潜在活性成分及靶点[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1615-1621.
- BAI Y F, LI X M, HAN X, et al. Screening potential active components and targets of *Corni Fructus-Moutan Cortex* against liver injury based on comprehensive bioinformatics[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(11): 1615-1621.
- [119] 耿丽, 蔡云芳. 六味地黄丸HPLC指纹图谱建立及主要成分分析[J]. *世界中医药*, 2019, 14(11): 2875-2878.
- GENG L, CAI Y F. Establishment of HPLC fingerprint and analysis of main components of Liuwei Dihuang pills[J]. *World Chin Med*, 2019, 14(11): 2875-2878.
- [120] 代磊, 李艳, 侯媛芳, 等. 电感耦合等离子体质谱法结合化学计量学分析六味地黄丸中23种元素[J]. *理化检验-化学分册*, 2023, 59(7): 798-805.
- DAI L, LI Y, HOU Y F, et al. Analysis of 23 elements in Liuwei Dihuang pills by inductively coupled plasma mass spectrometry combined with chemometrics[J]. *Phys Test Chem Anal (Chem Anal)*, 2023, 59(7): 798-805.
- [121] 易子漾, 陈林, 郝婧, 等. 六味地黄丸指纹图谱和抗氧化活性的“谱-效”关系研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4096-4101.
- YI Z Y, CHEN L, HAO J, et al. Study on "spectrum-effect" relationship between fingerprint and antioxidant activity of Liuwei Dihuang pills[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(7): 4096-4101.
- [122] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》的公告(2018年第27号)[EB/OL]. (2018-06-01)[2025-04-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchcfc/20180601163901361.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of National Medical Products Administration on issuing "Provisions for Simplified Registration and Approval of Traditional Chinese Medicine Compound Preparations Derived from Ancient Classical Prescriptions" (No. 27 of 2018)[EB/OL]. (2018-06-01)[2025-04-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchcfc/20180601163901361.html>.
- [122] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾[J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2511-2518.
- LIU C X. A five-year review of the research and development of quality markers (Q-Marker) for traditional Chinese medicine[J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [123] 陈雨嘉, 李晓欣, 姜宇, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS的地黄清蒸、酒炖过程成分变化分析[J]. *中国现代中药*, 2026, 28(1): 143-149.
- CHEN Y J, LI X X, JIANG Y, et al. Analysis of component changes during steaming and wine-steaming processes of *Rehmanniae Radix* using UPLC-Q-TOF-MS[J]. *Modern Chin Med*, 2026, 28(1): 143-149.

[责任编辑 王鑫]