

· 药学基础 ·

经典名方化肝煎复方合煎与单煎化学成分和药效作用的 差异性分析

王阳¹, 张高菊², 李玲¹, 陈莉萍¹, 张丽¹, 刘晓¹, 张玉玉¹, 崔源¹,
李明隆¹, 傅超美³, 严鑫⁴, 何宇新^{1*}, 董芹^{1*}

(1. 西华大学 食品与生物工程学院, 食品微生物四川省重点实验室, 成都 610039;
2. 四川省中药饮片有限责任公司, 成都 611732; 3. 成都中医药大学 药学院,
西南中药资源国家重点实验室, 成都 611137; 4. 成都市中草药研究所, 成都 610016)

[摘要] 目的:通过定性和定量分析化肝煎合煎和单煎样品之间化学成分的差异,并对二者核心药效进行对比,探讨该经典名方复方制剂与单味药配方颗粒临床灵活应用的合理性。方法:采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱法(UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS)对化肝煎合煎与单煎样品进行定性鉴定分析,同时采用高效液相色谱法(HPLC)对合煎与单煎样品中指标成分栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚进行定量分析。采用高脂饮食诱导非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠模型比较单煎与合煎样品的药效差异。30只雄性SD大鼠随机分为空白组、模型组、洛伐他汀组(1.8 mg·kg⁻¹)、化肝煎合煎组(1.26 g·kg⁻¹)、化肝煎单煎组(1.18 g·kg⁻¹)。造模成功后,各给药组每天灌胃给予相应剂量的药物,空白组和模型组灌胃给予等量生理盐水,给药4周后,采集大鼠血清及肝组织,检测大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,并通过苏木素-伊红(HE)染色和油红O染色对肝组织进行病理检查。结果:从化肝煎合煎和单煎样品中鉴定并归属70种化学成分,二者在成分组成上无明显差异。进一步的定量分析结果显示,与单煎样品比较,合煎样品中栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚平均质量分数均显著升高($P<0.01$)。药效结果表明,与模型组比较,化肝煎合煎组和单煎组均能改善高脂饮食诱导的NAFLD大鼠的肝脏指数升高,降低大鼠血清中AST、ALT、TC、TG和LDL-C水平,升高血清中HDL-C水平,不同程度上改善肝脏细胞脂肪变性和脂肪堆积等病理变化,但合煎样品和单煎样品的药效差异无统计学意义。结论:化肝煎复方合煎与单煎基准样品在化学组成上未见明显差异,合煎样品中4种指标成分含量明显高于单煎样品;二者均能显著改善NAFLD大鼠的脂质堆积和肝脏功能,可为经典名方复方制剂与单味药配方颗粒制剂的临床合理应用与评价提供参考依据。

[关键词] 化肝煎; 经典名方; 合煎; 单煎; 超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱法(UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS); 含量测定; 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

[中图分类号] R256;R856.2;O657 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2025)16-0199-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251261

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250109.1513.004>

[网络出版日期] 2025-01-10 09:18:37 [增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Differential Analysis on Chemical Composition and Pharmacodynamic Effect Between Combined Decoction and Single Decoction of Famous Classical Formula Huaganjian

WANG Yang¹, ZHANG Gaoju², LI Ling¹, CHEN Liping¹, ZHANG Li¹, LIU Xiao¹, ZHANG Yuyu¹,
CUI Yuan¹, LI Minglong¹, FU Chaomei³, YAN Xin⁴, HE Yuxin^{1*}, DONG Qin^{1*}

(1. Food Microbiology Key Laboratory of Sichuan Province, School of Food Science and Biological Engineering,

[收稿日期] 2024-10-22

[基金项目] 四川省科技计划项目(2024NSFSC1837);西华大学人才引进项目(Z222083);西华大学研究生科技创新大赛项目(YK20240265)

[第一作者] 王阳,在读硕士,从事中药复方分析研究,E-mail:wy15008313734@163.com

[通信作者] *何宇新,博士,教授,从事中药成分分析与质量控制研究,E-mail:heyuxin66@126.com;

*董芹,博士,讲师,从事中药复方物质基础及机制研究,E-mail:dongqin@mail.xhu.edu.cn

Xihua University, Chengdu 610039, China; 2. Sichuan Traditional Chinese Medicine Decoction Co. Ltd., Chengdu 611732, China; 3. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 4. Chengdu Institute of Chinese Herbal Medicine, Chengdu 610016, China)

[Abstract] **Objective:** Through qualitatively and quantitatively analysis of the differences in chemical composition between the combined decoction and single decoction of Huaganjian and comparison of their core efficacy, to explore the rationality of the flexible clinical application of Huaganjian compound preparations and single-flavored dispensing granules. **Methods:** Ultra performance liquid chromatography-quadrupole-electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS) was used to qualitatively analyze the combined decoction and single decoction samples of Huaganjian, and meanwhile, the contents of four index components (geniposide, paeoniflorin, hesperidin and paeonol) were quantitatively analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat model induced by high-fat diet was applied to compare the efficacy of combined decoction and single decoction of Huaganjian. A total of 30 male SD rats were randomly divided into the control group, model group, lovastatin group ($1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), combined decoction group ($1.26 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and single decoction group ($1.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). After successful modeling, lovastatin group, combined decoction group and single decoction group were given corresponding doses of drugs by intragastric administration every day, and the control group and model group were given equal amounts of normal saline by intragastric administration, after 4 weeks of administration, the serum and liver tissues were collected, and the contents of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in serum of rats were detected, and the liver pathological examination was carried out by hematoxylin-eosin (HE) staining and oil red O staining, so as to compare differences of their efficacy. **Results:** Seventy chemical components were initially identified and attributed from the lyophilized powder of the combined decoction and single decoction samples of Huaganjian, and there was no obvious difference in composition between the two. Further quantitative analysis showed that the contents of geniposide, paeoniflorin, hesperidin and paeonol in the combined decoction samples were significantly increased when compared with those of the single decoction samples ($P < 0.01$). The pharmacodynamic results showed that compared with the model group, both the combined and single decoction groups of Huaganjian could improve the liver index of NAFLD rats, reduce the serum levels of AST, ALT, TC, TG and LDL-C, increase the serum level of HDL-C, and ameliorate the pathological changes of liver cell steatosis and fat accumulation. However, there was no significant difference in pharmacodynamic effects between the combined decoction group and the single decoction group. **Conclusion:** There is no significant difference between the combined decoction and single decoction of Huaganjian in terms of chemical composition, but the contents of the four index components show significantly difference. Both of them can significantly improve the fat accumulation and liver function in NAFLD rats. This study provides a reference basis for the rational clinical application and evaluation of famous classical formula compound preparations and single-flavored dispensing granules.

[Keywords] Huaganjian; famous classical formulas; combined decoction; single decoction; ultra performance liquid chromatography-quadrupole-electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS); determination; nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

化肝煎最早见于明代张景岳《景岳全书·新方八阵·寒阵》^[1],原文记载“青皮、陈皮各二钱,芍药二钱,丹皮、梔子(炒)、泽泻各一钱半,土贝母二、三钱。主治怒气伤肝,因而气逆动火,致为烦热胁痛,胀满动血等证”。临床研究表明,化肝煎对肝郁所致的胃炎、反流性食管炎、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等疾病疗效显著^[2-3]。该方是由国家中医药管理局会同国家药品监督管理局公布的首批100个免临床试验的“古代经典名方”之一,位列《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》之第17首^[4]。古代经典名方是中国医药文化精髓的重要载体,传统合煎汤剂要求采用复方合煎的制备模式,但随着人民群众生活节奏的加快,传统合煎汤剂已不能满

足患者对中药现代制剂“五方便”(便于生产、携带、运输、贮藏和服用)的需求,亦不能满足临床医生随证调整处方,实现个体化治疗的需求,因此中药配方颗粒作为对传统中药汤剂的有益补充,应运而生。中药配方颗粒是将单味中药饮片按照提取、浓缩、干燥等步骤制得,使用时根据临床需求进行调剂使用,然而值得注意的是,中药配方颗粒的开发需要以单煎与合煎的物质基础和药效作用相一致作为基础支撑。

课题组前期已经考察了化肝煎基准样品的制备方法,并建立了化肝煎基准样品的特征图谱及多指标含量测定方法,为化肝煎基准样品及其复方制剂的质量控制奠定了基础^[5]。然而目前关于化肝煎

单煎与合煎化学成分及药效作用差异的对比研究还没有文献报道。本研究采用高灵敏度、高分辨率、高准确度的超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱法(UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS)对化肝煎单煎与合煎样品的化学成分进行定性分析^[6-8],摸清化肝煎单煎与合煎样品的化学成分概貌。根据处方中君药和臣药的2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)质控指标成分和现代药理研究显示的关键药效成分,选择栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚4种成分作为化学成分定量评价指标,基于高效液相色谱法(HPLC)对化肝煎合煎与单煎样品进行定量分析,明晰关键指标成分的量化信息。此外,结合化肝煎的核心药效,建立大鼠NAFLD动物模型^[9],探究化肝煎合煎和单煎的药效差异,进一步为化肝煎经典名方现代制剂的研制,以及在经典名方基础上开发单味药配方颗粒的临床可行性提供参考。

1 材料

Q Exactive orbitrap型高分辨质谱仪、Vanquish型超高效液相色谱仪(美国ThermoFisher公司),LC-16型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司),FDU-1200型冷冻干燥机(上海爱郎仪器有限公司),JIDI-16型台式高速冷冻离心机(广州吉迪仪器有限公司),CM1950冷冻切片机(德国徕卡公司),JT-12S型自动脱水机(武汉俊杰电子有限公司),BMJ-A型组织包埋机(常州郊区中威电子仪器厂),BS-240vet型生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司)。

对照品栀子苷(批号wkq22011304)、芍药苷(批号WP23031612)、橙皮苷(批号wkq22010509)、丹皮酚(批号wkq22011204)、新橙皮苷(批号wkq22012608)、泽泻醇B-23-醋酸酯(批号wkq22110702)、没食子酸(批号wkq22081209)、贝母素乙(批号wkq23073113)、贝母素甲(批号wkq23040605)、辛弗林(批号wkq23011001)、川陈皮素(批号wkq22012809)、绿原酸(批号wkq22032106)、槲皮素(批号wkq22051613)均购自四川省维克奇生物科技有限公司;对照品芦丁(批号RP210601)、柚皮苷(批号RP210718)均购自成都麦德生科技有限公司,各对照品纯度均 $\geq 98\%$ 。乙腈、甲醇、甲酸、磷酸、盐酸均为色谱级。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,货号分别为

C009-2-1、C010-2-1、A111-1-1、A110-1-1、A113-1-1、A112-1-1)。二甲苯(国药集团化学试剂有限公司,批号10023418),苏木素染液(武汉塞维尔生物科技有限公司,批号G1004),中性树胶(中国Biosharp生物公司,批号BL704A),伊红染液、油红O染液(合肥博美生物科技有限责任公司,批号分别为YE2080、YO7512)。青皮、陈皮、白芍、牡丹皮、炒栀子、泽泻、浙贝母饮片(批号分别为220608、220610、220706、220921、220321、220609、220810),购自四川省中药饮片有限责任公司,经西华大学杨文字副教授鉴定,以上饮片各项标准均符合2020年版《中国药典》相关规定。

SD雄性大鼠30只,体质量180~220 g、高脂饲料(10%猪油、10%蛋黄粉、1%胆固醇、0.2%胆酸钠、78.8%基础饲料)、基础饲料均购自北京斯贝福生物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2019-0010。饲养室内温度23~25℃,空气相对湿度50%~60%,12 h光暗循环。本动物实验项目经成都中医药大学动物实验伦理委员会审核批准,批准号2023071。

2 方法

2.1 化肝煎合煎与单煎样品的定性分析

2.1.1 化肝煎合煎冻干粉的制备 根据《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》化肝煎中的处方组成及剂量换算,化肝煎处方组成为青皮7.46 g,陈皮7.46 g,白芍7.46 g,牡丹皮5.60 g,炒栀子5.60 g,泽泻5.60 g,浙贝母9.33 g,全方共48.51 g。根据前期课题组对相关炮制工艺的考察结果,取全方饮片2倍剂量共97.02 g,处方饮片加水600 mL,浸泡30 min,武火煮沸后转文火保持微沸25 min,使用纱布进行滤过,减压浓缩至300 mL,冷冻干燥成粉末,即得化肝煎合煎冻干粉,平均得率为28.9%。

2.1.2 化肝煎单煎冻干粉的制备 分别取处方7味饮片的2倍剂量,按照2.1.1项工艺分别煎煮,制备得到各单味药饮片单煎冻干粉。将7种单味药饮片的单煎冻干粉完全混合均匀,即得化肝煎单煎混合冻干粉,平均得率为27.0%。

2.1.3 供试品溶液的制备 分别精密称取化肝煎合煎冻干粉、单煎冻干粉约0.1 g,置于10 mL量瓶中,加50%甲醇至完全溶解,超声(功率150 W,频率40 kHz,下同)提取30 min,过滤,取续滤液4℃、13 000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径6 cm,下同),将上清液通过0.22 μm微孔滤膜,分别得到化肝煎合煎、化肝煎单煎的供试品溶液。

2.1.4 混合对照品溶液的制备 取芦丁、橙皮苷、丹皮酚、栀子苷、柚皮苷、贝母素甲、芍药苷、新橙皮苷、绿原酸、没食子酸、贝母素乙、泽泻醇B-23-醋酸酯、川陈皮素、辛弗林、槲皮素对照品适量,精密称定,分别加甲醇配制成质量浓度分别为0.29、0.17、0.10、0.11、0.12、0.10、0.21、0.27、0.10、0.33、0.21、0.10、0.33、0.14、0.91 g·L⁻¹的混合对照品溶液。

2.1.5 检测条件 色谱条件为Waters ACQUITY UPLC HSS T3色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm),以0.1%甲酸水溶液(A)和0.1%甲酸乙腈溶液(B)为流动相梯度洗脱(0~2 min, 0%~1%B; 2~25 min, 1%~40%B; 25~35 min, 40%~60%B; 35~38 min, 60%~95%B; 38~40 min, 95%B),柱温30℃,流速0.30 mL·min⁻¹,进样量2 μL。质谱参数为电喷雾离子源(ESI),正、负离子模式检测,检测范围 m/z 100~1 500,喷雾电压-2.5 kV(ESI⁻)+3.5 kV(ESI⁺),氮气作为辅助气和鞘气,辅助气流速15 arb、鞘气流速40 arb,毛细管温度300℃,离子源温度300℃,辅助气温度350℃,扫描模式设定为数据依赖的二级质谱全扫描(Full MS/dd-MS²),碰撞能量20、40、60 eV, Full MS和dd-MS²的分辨率分别为35 000、17 500。

2.1.6 样品分析及数据处理 采用Compound Discover 3.3数据库和Xcalibur 4.0软件分析化肝煎合煎和单煎中化学成分差异^[10-11]。在Compound Discover 3.3软件中导入原始数据,对数据进行峰对齐和提取后,基于样品成分色谱洗脱行为(保留时间偏差≤0.05 min)、母离子精确分子量(误差≤5 ppm)、子离子碎裂规律与对照品、参考文献[12-38]、质谱数据库MZ cloud(<https://www.mzcloud.org/>)和MZ vault线下数据库、PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)及ChemSpider(<https://www.chemspider.com/>)等数据库进行化学成分识别鉴定。

2.2 化肝煎合煎与单煎样品的HPLC多指标含量测定

2.2.1 供试品溶液的制备 分别精密称定化肝煎合煎和单煎冻干粉约0.1 g,置10 mL量瓶中,加水定容至刻度,并超声,补足减失质量,摇匀,上清液经0.22 μm滤膜后待测。

2.2.2 对照品溶液的制备 准确称取栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚适量,分别置于4个量瓶中,加入甲醇溶解稀释至刻度制得对照品储备液。在量瓶中加入以上4种对照品储备液,制得分别含栀子苷464 mg·L⁻¹、芍药苷496 mg·L⁻¹、橙皮苷400 mg·L⁻¹、丹皮酚57.6 mg·L⁻¹的混合对照品溶液。

2.2.3 阴性溶液的制备 称取处方中泽泻和浙贝母,按照化肝煎2.1.1煎煮工艺,制备化肝煎阴性冻干粉样品。按照2.2.1项制备方法,制得化肝煎阴性样品溶液。

2.2.4 色谱条件 Agilent TC-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相为0.05%磷酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~43 min, 12%B; 43~78 min, 12%~28%B; 78~95 min, 28%~48%B; 95~105 min, 48%~75%B)。流速1 mL·min⁻¹,进样体积10 μL,检测波长230 nm。

2.2.5 方法学考察及样品 精密移取2.2.2下制备的混合对照品溶液,用甲醇逐级稀释成5个梯度浓度。按照2.2.4项下的色谱条件进样,记录其峰面积,以混合对照品溶液的质量浓度为横坐标(X),色谱峰面积为纵坐标(Y),绘制4种化学成分定量标准曲线,得到回归方程和相关系数。取混合对照品溶液,按照2.2.4的色谱条件,连续进样6次。计算栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚峰值面积的相对标准偏差(RSD),考察其精密度。按2.2.1项下方法平行制备6个供试品溶液,按照2.2.4项下色谱条件进样,计算栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚质量分数及其RSD,考察其重复性。按2.2.1项下的方法制备样品溶液,按2.2.4项下的色谱条件在0、2、4、8、16、24 h注入相同的样品溶液。计算栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚峰值面积的RSD,考察样品的24 h稳定性。取6份已知指标成分含量的化肝煎合煎冻干粉,按1:1比例分别加入栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚对照品,按2.2.1项下的方法平行制备供试品溶液,按照2.2.4项下的色谱条件进行含量测定,计算各成分的平均回收率及其RSD。

2.3 化肝煎合煎与单煎样品改善NAFLD的药效差异研究

2.3.1 分组、造模及给药 在适应性喂养1周后,随机选取6只大鼠为空白组,其余24只大鼠高脂饲料喂养10周诱发NAFLD^[9],空白组给予普通饲料,各组均自由饮水。10周后分别从空白组和模型组随机挑选6只,眼眶取血检测血清生化指标以证实造模成功。随后,将24只大鼠随机分为模型组、洛伐他汀组(1.8 mg·kg⁻¹)、化肝煎合煎组(以下简称合煎组,1.26 g·kg⁻¹)、化肝煎单煎组(以下简称单煎组,1.18 g·kg⁻¹),每组6只。空白组和模型组灌胃给予等体积生理盐水,化肝煎合煎样品和单煎样品给药剂量根据化肝煎处方饮片临床剂量结合大鼠/人体的体表面积指数和冻干粉得率换算确定,灌胃给药4周。其中,空白组正常饮食,其余4组喂食高脂饲料。

2.3.2 样品采集 末次给药后,大鼠禁食 12 h 称质量,麻醉后腹主动脉取血。血液样品在 4 ℃ 下放置 1 h,然后 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,置于离心管中,超低温冰箱保存;取大鼠肝脏,0.9% 的氯化钠溶液漂洗血迹,称量肝脏质量,计算肝脏指数。将肝脏分为两部分,一部分保存于 4% 多聚甲醛固定液中,用于 HE 染色分析,另一部分保存于 -80 ℃ 冰箱用于油红 O 染色分析。

2.3.3 血清生化指标检测 使用生化分析仪检测血清中 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的含量,以评估血脂水平和肝功能。

2.3.4 肝脏病理学检查 保存于 4% 多聚甲醛的肝脏组织经全自动脱水机脱水,石蜡包埋,切片,用二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡,HE 染色,洗涤后通过梯度乙醇脱水,用二甲苯使其透明并用中性树脂密封。将另一部分保存在 -80 ℃ 冰箱中的肝组织修剪成 2 mm 左右的长度,包埋,待凝固后进行连续切片,厚度 5 μm。切片甲醛固定,蒸馏水洗,进行油红 O 染色,水洗后苏木素复染,盐酸乙醇分化,氨水返蓝,蒸馏水洗后稍晾干甘油封片。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0.1 软件进行统计学分析,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较用最小显著性差异法(LSD)-*t* 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 化肝煎合煎和单煎样品成分质谱鉴定及归属

采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 技术分析,根据精确相对分子质量、精确质荷比、特征裂解碎片离子保留时间等信息,通过分析 15 个混合对照品的质谱数据,结合参考文献和在线数据库,于合煎和单煎样品中各鉴定出 70 种化学成分,且在成分种类数量上单煎与合煎无差异。化学成分包括生物碱类 8 种,黄酮类 22 种,核酸类 2 种,苯丙酸类 6 种,酚类 5 种,有机酸类 1 种,环烯醚萜类 4 种,单萜类 11 种,三萜类 5 种,其他类 6 种。对其药材来源进行了归属,其中有 20 种化合物来自青皮,24 个化合物来自陈皮,18 种化合物来自白芍,15 种化合物来自牡丹皮,14 种化合物来自炒栀子,5 种化合物来自泽泻,11 种化合物来自浙贝母。总离子流图及化合物鉴定信息见增强出版附加材料。

3.2 基于多指标成分定量测定的化肝煎合煎和单煎质量差异评价

3.2.1 色谱峰的化学成分指认及归属 通过与对照品比较指认了其中 4 个共有峰,分别为栀子苷、芍药

苷、橙皮苷、丹皮酚。其中栀子苷归属于炒栀子,橙皮苷归属于青皮和陈皮,芍药苷和丹皮酚均归属于白芍和牡丹皮。HPLC 色谱谱见增强出版附加材料。

3.2.2 化肝煎合煎和单煎样品中指标性成分的含量差异比较 化肝煎样品中栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚在相应的质量浓度范围内,其峰面积与其具有良好的线性关系($r>0.999$)。精密度、重复性、稳定性和加样回收试验结果均良好,具体方法学考察结果见增强出版附加材料。4 种指标成分的定量结果显示,与单煎样品比较,合煎样品中 4 种指标性成分的平均质量分数均显著升高。见表 1

表 1 化肝煎合煎和单煎样品中 4 种指标成分的平均质量分数($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 1 Average contents of 4 index components in combined and single decoction samples of Huaganjian($\bar{x}\pm s, n=3$)				
mg·g ⁻¹				
样品	栀子苷	芍药苷	橙皮苷	丹皮酚
单煎	8.76±0.07	8.58±0.07	5.17±0.33	0.74±0.01
合煎	11.90±0.10 ¹⁾	18.92±0.44 ¹⁾	6.96±0.04 ¹⁾	0.97±0.02 ¹⁾

注:与单煎样品比较¹⁾ $P<0.01$

3.3 基于 NAFLD 大鼠模型探究化肝煎合煎与单煎的药效差异

3.3.1 化肝煎合煎与单煎对 NAFLD 大鼠肝脏指数及血清生化指标的影响 与空白组比较,模型组的肝脏指数显著增加,ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平显著升高,HDL-C 水平显著降低($P<0.01$);与模型组比较,除单煎组 TC 水平差异无统计学意义外,各给药组上述指标均明显回调($P<0.05, P<0.01$)。表明化肝煎能显著改善高脂饮食诱导引起的大鼠血脂水平和肝功能指数的异常,其中合煎组效果略优于单煎组。见表 2。

3.3.2 化肝煎合煎与单煎对 NAFLD 大鼠肝组织病理的影响 空白组大鼠肝细胞结构清晰完整,无明显变形;而模型组大鼠的肝组织中观察到肝细胞变形肿胀,产生广泛性脂质空泡。在给药治疗后,各给药组的肝细胞空泡减少,脂肪变形有所改善。油红 O 染色显示,模型组大鼠肝脏呈现出较大的红染面积,说明模型大鼠的肝脏有大量脂肪堆积。给药后各组红染面积均不同程度变小,说明化肝煎可以显著改善肝脏中的脂质沉积。其中,化肝煎合煎组对比单煎组的红色染色面积较小,效果更好。见图 1。

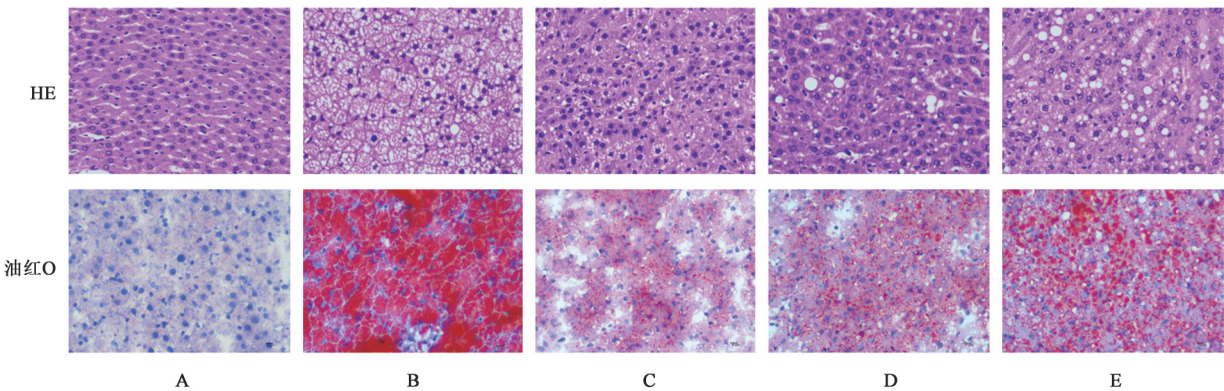
4 讨论

本研究采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 分析鉴定出合煎样品和单煎样品 70 个化学成分,其成

表2 化肝煎合煎与单煎对NAFLD大鼠肝脏指数及血清生化指标的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	肝脏指数	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
空白组	2.41±0.11	35.35±4.00	152.78±27.81	1.51±0.13	0.59±0.19	0.33±0.05	1.13±0.13
模型组	4.12±0.41 ¹⁾	103.90±17.36 ¹⁾	344.48±60.50 ¹⁾	2.36±0.52 ¹⁾	1.50±0.45 ¹⁾	0.90±0.17 ¹⁾	0.58±0.07 ¹⁾
洛伐他汀组	2.54±0.27 ³⁾	46.67±5.76 ³⁾	185.12±12.73 ³⁾	1.71±0.16 ³⁾	0.59±0.17 ³⁾	0.45±0.10 ³⁾	0.93±0.09 ³⁾
合煎组	2.83±0.17 ³⁾	66.53±5.68 ³⁾	224.53±21.39 ³⁾	1.81±0.33 ²⁾	0.89±0.28 ³⁾	0.64±0.06 ³⁾	0.94±0.19 ³⁾
单煎组	3.10±0.27 ³⁾	74.62±15.49 ³⁾	230.92±40.25 ³⁾	1.91±0.17	1.01±0.23 ²⁾	0.70±0.15 ²⁾	0.84±0.10 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$



注:A.空白组;B.模型组;C.洛伐他汀组;D.合煎组;E.单煎组

图1 化肝煎合煎与单煎对NAFLD大鼠肝组织病理的影响($\times 400$)

Fig. 1 Effect of combined and single decoction of Huaganjian on liver histopathology in NAFLD rats ($\times 400$)

分种类数量上没有差异;对其中4种指标成分进行定量分析,发现合煎样品中栀子苷、芍药苷、橙皮苷、丹皮酚4种成分含量都相对单煎样品显著提高。现代药理研究表明,栀子苷能够升高肝组织泛素特异性蛋白酶18(USP18)、去泛素化酶活性抑制转化生长因子- β 激活激酶1(TAK1)水平表达,通过与转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白1(TAB1)结合,调控蛋白质泛素化,降低肝脏TG水平,减轻脂质沉积,从而干预非酒精性脂肪性肝炎^[39]。芍药苷可以通过调节胆汁酸池组成,上调法尼醇X受体(FXR)和胆酸盐外排泵(BSEP)活性,改善胆汁酸的合成及转运过程对抗胆汁淤积^[40],与NAFLD的发展与胆汁合成、代谢和循环障碍密切相关。橙皮苷是天然酚类化合物,具有广泛的生物活性,能通过调节氧化磷酸化途径(OXPHOS)来降低高脂饲喂诱导的肝氧化应激^[41]。丹皮酚具有抗炎、抗氧化、降血脂等功效,可改善酒精性肝损伤肝脏炎症与氧化应激损伤^[42]。传统汤剂在煎煮过程中常伴随着一系列复杂的物理变化和化学变化,多味药在共同煎煮过程中,可能存在某种作用,使原有的某些成分产生变化。成颜芬等^[10]通过煎煮桃红四物汤,发现合煎之后芍药苷、芍药内酯苷、羟基红花黄色素A成分

含量稍有增加,没食子酸、绿原酸、阿魏酸等代表性成分含量降低。复方合煎过程中成分间的相互作用,跟单味药比较可能存在化学成分溶出率和存在形式的差异,使得由各单饮片配伍而成的中药配方颗粒的质量与传统的复方煎液效果不同,可能会导致部分药理活性作用改变。

NAFLD是影响人类生活质量,威胁人类健康的常见慢性病,久病迁移可导致各种终末期肝病,然而目前临床上缺乏有效治疗NAFLD的药物^[43]。经典名方化肝煎由7味中药组成,全方配伍,疏肝健脾对NAFLD疗效显著^[44-45],但目前其现代制剂研究薄弱。本研究利用高脂饮食诱导的NAFLD大鼠模型进行化肝煎合煎和单煎样品的药效比研究,结果表明与模型组相比化肝煎合煎和单煎均能显著改善NAFLD大鼠的脂质堆积和肝脏功能,且与化肝煎合煎组相比,化肝煎单煎组血清生化指标和病理组织检查均没有统计学差异,说明化肝煎合煎和单煎主要有效成分的物质基础没有改变,化肝煎复方制剂和其配方颗粒的临床应用均具可行性。

综上,化肝煎合煎与单煎在成分种类上差异较小,但在4种指标成分含量上有显著差异,核心药效以合煎组略优,但无显著差异。由于经典名方通过

多成分,多靶点发挥药效的复杂性^[46],其活性成分和药效作用机制仍未阐释清楚,为保证实际生产中化肝煎合煎样品和单煎样品的临床等效性,后续还需借助血清药物化学,分子生物学,空间代谢组学等新技术深入研究化肝煎治疗NAFLD的活性成分和药效作用机制,建立关联药效活性的质量评价方法,在临床应用中,可借鉴效应当量一致性理论^[47],每批化肝煎复方制剂和配方颗粒均进行活性成分的含量测定,并以化肝煎物质基准样品活性成分的含量作为参照,合理调节临床给药剂量,保证效应当量一致性从而实现复方制剂与单味药配方颗粒的灵活应用。通过对化肝煎合煎和单煎的化学成分和核心药效差异进行研究,可为其现代制剂的开发提供基础支撑。此外化肝煎作为经典名方代表方之一,研究可为实现古代经典名方复方制剂和中药配方颗粒的创新发展和临床灵活应用提供参考。

[利益冲突] 本研究保持学术独立性,与企业不存在干预性关联;本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 张景岳. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:1267.
ZHANG J Y. Jingyue Quanshu[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994: 1267.
- [2] 杨海菊,黄嘉怡,杨艳玲,等. 经典名方化肝煎的古今文献研究[J]. 中国现代中药,2022,24(5):897-904.
YANG H J, HUANG J Y, YANG Y L, et al. Textual research on classical prescription Huagan decoction[J]. Mod Chin Med, 2022, 24(5): 897-904.
- [3] 杨雪颖,杨海菊,赵玥瑛,等. 经典名方化肝煎的基准样品质量标准及量值传递研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(15):3994-4006.
YANG X Y, YANG H J, ZHAO Y Y, et al. Quality standard and quality value transfer of reference samples of classical prescription Huagan decoction[J]. Chin J Chin Mater Med, 2022, 47(15): 3994-4006.
- [4] 国家中医药管理局综合司,国家药品监督管理局综合司. 关于发布《古代经典名方关键信息表(“竹叶石膏汤”等25首方剂)》的通知[EB/OL]. (2023-07-28)[2024-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230728165515101.html>.
Comprehensive Department of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Comprehensive Department of National Medical Products Administration. Notice on the Release of the "Key Information Table of Ancient Famous Classical Formulas (25 Prescriptions such as 'Zhuye Shigaotang')"[EB/OL]. (2023-07-28)[2024-09-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230728165515101.html>.
- [5] 聂欣,庞兰,江华娟,等. 经典名方化肝煎物质基准特征图谱及

- 多指标成分含量测定研究[J]. 中草药,2020,51(20):5177-5186.
NIE X, PANG L, JIANG H J, et al. Study on specific chromatogram and content determination of multi-index components about material reference of classic prescription of Huaganjian[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2020, 51(20): 5177-5186.
- [6] 肖观林,钟惠娴,陈伟韬,等. 白虎汤单煎、合煎化学成分差异研究[J]. 中成药,2023,45(4):1372-1377.
XIAO G L, ZHONG H X, CHEN W T, et al. Study on the differences in chemical constituents between single decoction and combined decoction of Baihutang[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(4): 1372-1377.
- [7] 李敏,杨晓琴,成颜芬,等. 基于缓解化疗相关性腹泻作用的葛根芩连汤合煎和单煎等效性研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(11):2968-2980.
LI M, YANG X Q, CHENG Y F, et al. Equivalence of combined decoction and mixed single decoctions of Gegen Qinlian decoction in alleviating chemotherapy-associated diarrhea[J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(11): 2968-2980.
- [8] 蒋红霞,杨思瑞,孙群,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS与化学模式识别研究厚朴温中汤合煎与单煎差异[J]. 中药材,2022,45(5):1125-1133.
JIANG H X, YANG S R, SUN Q, et al. Study on the differences of combined decoction and simple decoction of Houpo Wenzhong decoction based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and chemical pattern recognition method[J]. Chin Med Mat, 2022, 45(5): 1125-1133.
- [9] 钟方为,李庚喜,曾立. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨绞股蓝总皂苷改善大鼠非酒精性脂肪肝病的实验研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(9):2500-2508.
ZHONG F W, LI G X, ZENG L. Gynostemma pentaphyllum saponins alleviate non-alcoholic fatty liver disease in rats by regulating intestinal flora and short-chain fatty acid metabolism[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(9): 2500-2508.
- [10] 成颜芬,杜克群,吴亿晗,等. 基于化学特征与核心功效分析经典名方桃红四物汤复方合煎与单煎差异研究[J]. 中草药,2021,52(19):5879-5890.
CHENG Y F, DU K Q, WU Y H, et al. Difference between combined decoction and single decoction of Taohong Siwu decoction based on integrated research of chemical characteristics and core efficacy[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2021, 52(19): 5879-5890.
- [11] 聂欣,庞兰,鲜静,等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究[J]. 中草药,2022,53(2):382-394.
NIE X, PANG L, XIAN J, et al. Integrated bibliometrics, serum pharmacochimistry and network pharmacological analysis used to preliminarily identify critical quality attributes of classic prescription Huaganjian[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2022, 53(2): 382-394.
- [12] YANG S, ZHANG X, DONG Y, et al. Cleavage rules of mass spectrometry fragments and rapid identification of chemical components of Radix Paeoniae Alba using UHPLC-Q-TOF-MS

- [J]. *Phytochem Anal*, 2021, 32(5): 836-849.
- [13] ZHENG Y Y, ZENG X, PENG W, et al. Characterisation and classification of Citri Reticulatae Pericarpium varieties based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS combined with multivariate statistical analyses[J]. *Phytochem Anal*, 2019, 30(3): 278-291.
- [14] LI C R, LI M N, YANG H, et al. Rapid characterization of chemical markers for discrimination of Moutan Cortex and its processed products by direct injection-based mass spectrometry profiling and metabolomic method[J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 76-83.
- [15] QI Y, LI S Z, PI Z F, et al. Chemical profiling of Wu-tou decoction by UPLC-Q-TOF-MS[J]. *Talanta*, 2014, 118: 21-29.
- [16] ZHOU J, ZHANG Y J, LI N, et al. A systematic metabolic pathway identification of common gardenia fruit (*Gardeniae Fructus*) in mouse bile, plasma, urine and feces by HPLC-Q-TOF-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1145: 122100.
- [17] WANG G W, BAO B, HAN Z Q, et al. Metabolic profile of Fructus Gardeniae in human plasma and urine using ultra high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution LTQ-orbitrap mass spectrometry[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(10): 901-909.
- [18] WANG Y, LI C M, HUANG L, et al. Rapid identification of traditional Chinese herbal medicine by direct analysis in real time (DART) mass spectrometry[J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 845: 70-76.
- [19] XU Y Y, CAI H, CAO G, et al. Profiling and analysis of multiple constituents in Baizhu Shaoyao San before and after processing by stir-frying using UHPLC/Q-TOF-MS/MS coupled with multivariate statistical analysis[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1083: 110-123.
- [20] 周建良, 刘伟, 郭增喜, 等. 基于快速液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱的浙贝母特征图谱研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(17): 2832-2837.
- ZHOU J L, LIU W, GUO Z X, et al. Characterization of Zhebeimu based on rapid liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(17): 2832-2837.
- [21] FU Z W, LING Y, LI Z X, et al. HPLC-Q-TOF-MS/MS for analysis of major chemical constituents of Yinchen-Zhizi herb pair extract[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(4): 475-485.
- [22] CAI H, XU Y Y, XIE L, et al. Investigation on spectrum-effect correlation between constituents absorbed into blood and bioactivities of Baizhu Shaoyao San before and after processing on ulcerative colitis rats by UHPLC/Q-TOF-MS/MS coupled with gray correlation analysis[J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 940.
- [23] LI S, JIN S, SONG C, et al. The strategy for establishment of the multiple reaction monitoring based characteristic chemical profile of triterpenes in *Alismatis Rhizoma* using two combined tandem mass spectrometers[J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1524: 121-134.
- [24] ZHENG G, LIU M, CHAO Y, et al. Identification of lipophilic components in Citri Reticulatae Pericarpium cultivars by supercritical CO₂ fluid extraction with ultra-high-performance liquid chromatography-Q Exactive Orbitrap tandem mass spectrometry[J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(17): 3421-3440.
- [25] 罗益远, 崔明超, 王翰华, 等. UHPLC-Q-TOF-MS/MS分析浙贝母不同部位化学成分[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(15): 1984-1991.
- LUO Y Y, CUI M C, WANG H H, et al. Analysis of chemical composition in different parts of *Fritillaria thunbergii* using UHPLC-QTOF-MS/MS[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(15): 1984-1991.
- [26] SHI Y H, ZHU S, GE Y W, et al. Characterization and quantification of monoterpenoids in different types of peony root and the related *Paeonia* species by liquid chromatography coupled with ion trap and time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 129: 581-592.
- [27] ZHAN Z L, DENG A P, KANG L P, et al. Chemical profiling in Moutan Cortex after sulfuring and desulfuring processes reveals further insights into the quality control of TCMs by nontargeted metabolomic analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 340-348.
- [28] 刘杰, 陈琳, 范彩荣, 等. 基于 HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS 的白芍和赤芍主要成分定性定量研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9): 1762-1770.
- LIU J, CHEN L, FAN C R, et al. Qualitative and quantitative analysis of major constituents of *Paeoniae Radix Alba* and *Paeoniae Radix Rubra* by HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2015, 40(9): 1762-1770.
- [29] 杨爽, 杜倩倩, 岳倩侠, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 HPLC 的不同品种白芍主要化学成分分析[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(3): 715-724.
- YANG S, DU Q Q, YUE Q X, et al. Analysis and evaluation on *Paeoniae Radix Alba* from different cultivars by UPLC-Q-TOF-MS and HPLC[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48(3): 715-724.
- [30] XIANG H J, ZHANG L S, SONG J N, et al. The profiling and identification of the absorbed constituents and metabolites of Guizhi decoction in rat plasma and urine by rapid resolution liquid chromatography combined with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1409.
- [31] 杜新刚, 姜慧洁, 张慧, 等. 牡丹皮配方颗粒的质量评价体系研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(10): 2065-2071.
- DU X G, JIANG H J, ZHANG H, et al. Quality evaluation of Moutan Cortex formula granules[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019, 44(10): 2065-2071.
- [32] LUO Y, ZENG W, HUANG K E, et al. Discrimination of Citrus reticulata Blanco and Citrus reticulata "Chachi" as well as the *Citrus reticulata* "Chachi" within different storage years using ultra high performance liquid chromatography quadrupole/time-of-flight mass spectrometry based metabolomics approach[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 171: 218-231.
- [33] ZHOU W, SHAN J, MENG M. A two-step ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight

- mass spectrometry with mass defect filtering method for rapid identification of analogues from known components of different chemical structure types in Fructus Gardeniae-Fructus Forsythiae herb pair extract and in rat's blood[J]. J Chromatogr A, 2018, 1563:99-123.
- [34] 贺晶,高晓霞,田俊生,等. UPLC-MS分析柴胡、白芍水煎液的化学成分及其对逍遥散的贡献[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(4):375-382.
- HE J, GAO X X, TIAN J S, et al. Analysis on chemical constituents in Bupleuri Radix and Paeoniae Radix Alba by UPLC-MS and their contribution to Xiaoyao powder[J]. J Shanxi Med Univ, 2018, 49(4):375-382.
- [35] 任娟,刘晓,李伟东,等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS的白芍炒制前后化学成分研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(2):268-273.
- REN J, LIU X, LI W D, et al. Qualitative analysis of major constituents of raw and processed Paeonia Lactiflora by UHPLC-Q-TOF-MS/MS[J]. World Chin Med, 2019, 14(2):268-273.
- [36] 童超英,彭密军,施树云. 在线提取-高效液相色谱-二极管阵列检测-四极杆飞行时间质谱法快速鉴定陈皮中黄酮类化合物[J]. 色谱, 2018, 36(3):278-284.
- TONG C Y, PENG M J, SHI S J. Rapid identification of flavonoid compounds in Pericarpium Citri Reticulatae by online extraction-high performance liquid chromatography-diode array detection-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chin J Chromatogr, 2018, 36(3):278-284.
- [37] ZHAO W, HUANG X, LI X, et al. Qualitative and quantitative analysis of major triterpenoids in alismatis rhizoma by high performance liquid chromatography/diode-array detector/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry and ultra-performance liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry[J]. Molecules, 2015, 20(8):13958-13981.
- [38] YANG N, DONG Y Q, WU M F, et al. Establishing a rapid classification and identification method for the major triterpenoids of *Alisma orientale*[J]. Phytochem Anal, 2020, 31(3):384-394.
- [39] 梁惠卿,郑晓婷,赖鹏华,等. 基于蛋白质组学探讨栀子苷干预非酒精性脂肪性肝炎大鼠作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(4):448-452.
- LIANG H Q, ZHENG X T, LAI P H, et al. Mechanism of geniposide on non-alcoholic steatohepatitis rats based on protein ubiquitination[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(4):448-452.
- [40] 吴和霏,章方玲,邓昕雨,等. 芍药苷通过调控肠道菌群改善 α -异硫氰酸酯诱导胆汁淤积大鼠的作用机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(22):7091-7101.
- WU H F, ZHANG W L, DENG X Y, et al. Mechanism of paeoniflorin in improving α -isothiocyanate induced cholestasis by regulating intestinal flora in rats[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2022, 53(22):7091-7101.
- [41] 王鑫,聂桐,李阿群,等. 橙皮苷通过氧化磷酸化途径缓解高脂饲养诱导的小鼠肝氧化应激[J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(3):1302-1313.
- WANG X, NIE T, LI A Q, et al. Hesperidin alleviates high-fat-diet induced hepatic oxidative stress in mice via oxidative phosphorylation pathway[J]. Acta Vet Zootech Sin, 2024, 55(3):1302-1313.
- [42] 孙敏,刘玉龙,刘科,等. 丹皮酚通过调控JAK2/STAT3信号通路改善酒精性肝损伤小鼠肝脏炎症与氧化应激损伤[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6):1078-1084.
- SUN M, LIU Y L, LIU K, et al. Paeonol ameliorates hepatic inflammation and oxidative stress injury in alcoholic liver-injured mice by modulating the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(6):1078-1084.
- [43] YOUNOSSI Z M, PAIK J M, STEPANOVA M, et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2024, 80(5):694-701.
- [44] 韩玉翠. 化肝煎加减治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(5):61-62.
- HAN Y C. Clinical study of Huaganjian decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Diabetes New World, 2020, 23(5):61-62.
- [45] 徐蕾,李达. 化肝煎加减治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(31):81-84.
- XU L, LI D. Clinical study of Huaganjian decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 5(31):81-84.
- [46] 徐雪丽,谷佳城,席作武,等. 槐花散及其单味药有效成分抗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20242128.
- XU X L, GU J C, XI Z W, et al. Research Progress on Anti-ulcerative Colitis Mechanism of Huaihuasan and its Single Flavor Active Ingredients[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20242128.
- [47] 张海珠,肖小河,王伽伯,等. 中药质量评控的第一要义:效应当量一致性[J]. 中草药, 2015, 46(11):1571-1575.
- ZHANG H Z, XIAO X H, WANG J B, et al. Consistency of efficacy-equivalent: Key essential point of quality control for Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2015, 46(11):1571-1575.

[责任编辑 李嘉麟]