

知母-黄柏药对在性早熟中的临床应用研究

陈娜, 李连科, 卢以红, 杨洋, 陶琼, 陈竹

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbkj2022-400);贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(贵中医大创合字〔2023〕17号)

作者单位:550003 贵阳,贵州中医药大学第二附属医院儿科(陈娜,杨洋,陶琼,陈竹);550025 贵阳,贵州中医药大学第二临床医学院 2022 级中西医结合专业研究生(李连科,卢以红)

作者简介:陈娜(1994—),女,医学硕士,医师。研究方向:中医药防治内分泌及脾肺疾病研究

通信作者:陈竹,E-mail:918236355@qq.com

【摘要】 知母-黄柏在临床过程中是常用的药对,二药配伍具有滋阴清热、泻火解毒功效。现代研究发现,知母-黄柏药对富含槲皮素、山柰酚、巴马汀、豆甾醇、芒果苷、小檗碱等主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、降血糖、调血脂等作用。临床应用广泛,主要用于治疗儿童性早熟、糖尿病、糖尿病肾病等疾病。笔者通过从化学成分、药理作用、临床应用角度出发,阐述近年来知母-黄柏在性早熟方面的应用研究,以期为该药对在性早熟方面的科学应用及新药研发提供理论依据。

【关键词】 性早熟; 知母-黄柏; 活性成分; 临床应用研究; 儿童

doi:10.20274/j.cnki.issn.1674-3865.2025.01.002

【中图分类号】 R725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2025)01-0008-05

Research on the clinical application of Zhimu-Huangbai in precocious puberty

CHEN Na¹, LI Lianke², LU Yihong², YANG Yang¹, TAO Qiong¹, CHEN Zhu¹

¹Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China; ²Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Corresponding author: CHEN Zhu, E-mail:918236355@qq.com

Fund program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (No. gzwbkj2022-400)

【Abstract】 Zhimu-Huangbai is a commonly used medicine pair in clinical practice, and the compatibility of the two drugs has the effects of nourishing yin and clearing heat, purging fire and detoxifying. Modern studies have found that Zhimu-Huangbai has anti-inflammatory, antioxidant, hypoglycemic, and lipidemic regulation effects because of its main active ingredients such as quercetin, kaempferol, barmatine, stigmasterol, mangiferin, berberine, etc. It is widely used in clinical practice, mainly for the treatment of precocious puberty, diabetes, diabetic nephropathy and other diseases in children. From the perspectives of chemical composition, pharmacological effects and clinical application, this paper expounds the application research of Zhimu-Huangbai in precocious puberty in recent years, in order to provide a theoretical basis for the scientific application of the drug in precocious puberty and for the research and development of new drugs.

【Keywords】 Precocious puberty; Zhimu-Huangbai; Active ingredients; Clinical application research; Child

“知母-黄柏”在中医药配伍中常以药对的形式出现,具有泻肾火而存阴,坚阴养阴,共奏滋阴清热、泻火解毒之功^[1]。药对主要是指两味药物以成对配伍的形式出现,多有协同增效或减毒作用^[2]。“药有个性之特长,方有合群之妙用”,药对是方剂的最小

特色单位,其临床应用符合中药“七情合和”理论,体现了药对配伍的核心,是中医遣方用药的特色优势^[3]。“知母-黄柏”配伍首次见于古代医家李杲《兰室秘藏》“通关丸”中,方中包括知母、黄柏、肉桂 3 种药物。知母为天门冬科,属多年生草本的干燥根茎。

据《本草纲目》记载,知母性味苦,寒而甘,归肺经、胃经、肾经。具有滋阴降火,清热润燥的功效。主要多用于温热病、阴虚火旺、肺热咳嗽等病症^[4];黄柏为芸香科植物黄皮树的干燥树皮,性寒,味苦,归肾经、膀胱经。具有清热燥湿、泻火解毒的功效^[4]。常用来治疗性早熟、胰岛素抵抗、糖尿病及其相关并发症等病症。知母-黄柏药对在中医方剂中被广泛使用,研究者在探讨性早熟用药规律分析系统评价中,发现知母与黄柏是最高频出现的药对。此外,知母-黄柏也被广泛应用于中成药中,如知柏地黄丸、大补阴丸等,在临床用药中发挥重要作用。目前,国内外对知母-黄柏药对的研究已经取得一定成果,但在性早熟方面尚未总结,本文将阐述知母-黄柏在性早熟方面的临床应用,主要从化学成分、药理作用、临床应用三方面进行说明,以期为该药对在性早熟方面提供应用参考。

1 中药化学成分

目前,对知母、黄柏单味药有效成分的基础研究较为成熟,但药对中的化学成分并不是简单的药味加和,不同配伍比例、炮制方法均会对其药效的发挥产生不同影响。例如中药知母、黄柏经过炮制后能入盐走肾,增强滋阴降火的疗效。有研究也证实知母、黄柏经过盐炙后其滋阴降火的疗效增强^[5]。近代以来,国内外学者对知母进行了研究,在知母中提取出了黄酮类化合物,包括了芒果苷、异芒果苷、新芒果苷、淫羊藿等,其中芒果苷含量最高^[5]。有研究在知母中提取了 4 种新化合物,包括新的焦谷氨酸-果糖苷、糖苷 A,糖苷 B,新的双糖、糖苷 C,甾体皂苷,具有抗血栓、抗凝血、抗氧化活性、降脂的作用^[6-8]。此外,有研究还发现了新的知母皂苷、类固醇化合物、生物碱等化学成分^[9]。黄柏包括了关黄柏、川黄柏,在 2000 年之前《中华人民共和国药典》中将两种药材合并为黄柏记载,但随着检测技术的提高,因两种药材的化学成分不同,疗效差异,又重新分别记载^[10-14]。“川黄柏”是指芸香科植物黄皮树的干燥树皮,“关黄柏”是黄檗的干燥树皮,两种药材的主要化学成分是生物碱,其含量较高,在结构分类上生物碱主要包括单萜吲哚型、喹啉型、原小檗碱型、阿朴啡型等^[15]。其次,两种药材的另一化学成分是酚酸类,它包括了 3-O-阿魏酰奎尼酸、3-羟基-4-甲氧基肉桂酸酯、咖啡酸甲酯、丁香、松柏苷^[16]等。而 3-羟基-4-甲氧基肉桂酸酯、咖啡酸甲酯存在于川黄柏中,松柏苷和丁香存在于关黄柏,3-O-阿魏酰奎尼酸两种药材中均有^[17-18]。目前两种药物知母、黄柏的中

药化学成分较为丰富,有研究结合 GeneCards 数据库并进行分子对接验证发现,知母、黄柏配伍治疗特发性中枢性性早熟主要通过有效成分槲皮素、山柰酚、豆甾醇等发挥作用,其中与蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt1)、雌激素受体 1 及白细胞介素-6 细胞因子的表达密切^[19]。Akt1、雌激素受体 1 及白细胞介素-6 细胞因子可能是知母-黄柏治疗性早熟的重要作用靶点。因此,需要继续探讨性早熟在该领域的研究,这也是我们下一步研究的重点。

1.1 知母-黄柏定性定量研究

中药使用的炮制方法、配伍比例对有效物质溶出不同。其次,不同产地的中药也将影响其质量评价。有研究利用熵权法结合灰色关联法和逼近理想解排序(technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS)法建立知母质量评价模型,对不同产地不同批次盐炙前后知母进行质量评价,发现不同产地不同批次的知母各指标水平大不相同,盐炙后芒果苷和知母皂苷 B II 含量下降,盐炙后多糖含量上升,多糖中总糖、糖醛酸含量均有所增加,糖蛋白含量减少^[20]。在动物研究方面,高景莘等^[21]采用“盐制”“酒制”“炒制”方式对知母进行炮制,观察知母生品及不同炮制品对大鼠血清学等指标及脏器指数的影响,结果发现知母生品及不同炮制品对肾阴虚模型大鼠具有一定的滋阴作用,且盐制品效果明显,可能与其调节神经内分泌免疫相关。这就解释了在传统方剂中选择盐知母-盐黄柏作为药对入药,增强盐入肾的功效,进一步说明传统用药理论与现代药理学研究相符合。在配伍比例方面,中药复方的临床应用知母-黄柏常以 1 : 1 出现,如知柏地黄丸、大补阴丸等。陈宝婷等^[22]利用液相色谱串联质谱法测定大鼠血浆中知母皂苷 A-III 质量浓度,发现知母单煎液组大鼠知母皂苷 A-III 的血药浓度低,药物吸收较慢,灌胃给药 1 h 后才检测到一定浓度的知母皂苷 A-III。与知母单煎液组比较,知母-黄柏合煎液组知母皂苷 A-III 的血药浓度仍较低,但血药浓度-时间曲线下面积增大,且药物分子从给药到完全消除在体内的平均滞留时间(mean residence time from zero to infinity, MRT0-∞)和半衰期($t_{1/2}$)均显著延长,提示知母-黄柏合煎液组可促进知母皂苷 A-III 的吸收,增加药效。因此,进一步说明知母-黄柏合煎时化学成分之间发生相互作用,与知母单煎液组相比发生了成分转化和含量变化,其药效也不尽相同。

此外,中药不同药用部位、外观性状也与有效成分含量的变化有一定的联系。既往研究发现对知母

主根和须根的主要成分做了药理实验研究,认为其主根和须根的主要成分相同,故药理作用也完全一致^[23]。但随着检测技术提高,近期研究发现,知母主根和须根有效活性成分差异大,尤其是甾体皂苷类、呋甾皂苷类、双苯吡酮类 3 种成分差异最为显著($P<0.01$)^[24]。有研究对“川黄柏、关黄柏”的化学有效成分进行鉴定,发现“关黄柏”共 21 种化合物,“川黄柏”12 种,随后利用质谱分析,确定两种药材的相对峰面积比为 2.08 : 1;此外,还发现了“关黄柏”中含有木兰花碱同系物^[25]。陆美龙等^[26]基于“辨状论质”理论,探讨黄柏饮片外观性状与成分含量,并建立“性状-质量-含量”对应关系,确定了以“肉厚色黄者为佳”的科学内涵来作为评价黄柏有效成分。

1.2 知母-黄柏药动学研究

虽然中药复方成分较为复杂,但已有研究在药动学方面进行系统分析,并猜测其药对的配伍不仅能提高黄柏生物碱类成分在血液、肝脏的含量,还能提高知母-黄柏中的代谢产物进入肝脏的量,从而起到增强药效的作用^[27]。此外,体内环境对中药药动力学和代谢也有影响。目前,有研究使用高效液相色谱-二极管阵列-串联质谱技术,评估知母-黄柏水煎液吸收入血的原型成分,发现了 4 种生物碱类和 5 种皂苷类,其检测手段更加清楚和合理^[28]。

例如,有研究以家兔为研究对象,采用超高效液相色谱、四级杆及静电场轨道阱高分辨质谱联用技术,探讨知母-黄柏药对入血成分分析,结果发现知母-黄柏药对中含有 46 个可以入血的化学成分,还可能含有 4 个化学成分在体内代谢为 9 个代谢产物^[29]。这反映出药物配伍对药效的影响与代谢有关,但仍需要具体的相关性实验来分析。在糖尿病大鼠的研究中,发现实验组知母皂苷 N、知母皂苷、黄柏碱疗效明显高于正常组,推测糖尿病大鼠模型对药材有效成分的吸收和利用均有影响,这可能与发挥降糖药理作用相关,并深入探讨该药对有效成分黄柏碱在尿液、粪便、胆汁以及血浆中的代谢情况,鉴定了黄柏碱代谢产物 25 个,其代谢途径主要是通过羟基化、葡萄糖醛酸化以及脱甲基、脱氢等转化而来^[30]。基于此,知母-黄柏药对在药代动力学和药物代谢方面的研究为后续该药材的研究提供科学依据,奠定了基础。

2 知母-黄柏药理作用

2.1 知母的药理作用

知母中多糖类化合物具有降血糖、抗炎、抗氧化

等作用。新的研究表明,知母多糖还具有抗抑郁、抗癌、提高免疫力的重要作用^[31]。知母的降血糖作用主要体现在能够抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。众所周知, α -葡萄糖苷酶在食物的吸收过程中起着重要作用,能够延缓碳水化合物吸收,减少小肠对葡萄糖的吸收,从而降低餐后血糖。因此,我们猜测知母降糖原理与抑制 α -葡萄糖苷酶有关。例如,有报道知母通过相关信号通路的调控来抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,且知母盐炙后的作用优于未经处理的知母^[32]。在实验研究方面,发现知母多糖通过调控多条信号通路来抑制体内糖原合成酶激酶-3 β 蛋白表达,从而发挥知母多糖的降糖作用,其中包括了磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 这条信号通路。知母中的知母皂苷 B-II 具有广泛的药理作用,不仅能发挥抗糖尿病、抗抑郁作用,还能抗炎、抗血小板聚集、抗骨质疏松等^[33]。此外,研究发现知母芒果苷可以通过抑制环氧合酶-2 的活性来发挥抗炎作用^[34]。近年来中药知母用于抑郁症的治疗研究较多,其中知母的活性成分知母总皂苷、知母皂苷 B-II、知母皂苷 B-III 以及知母宁等均被证实有很好的抗抑郁作用^[35-36]。尽管知母在性早熟方面的使用率较高,知母中多糖类化合物在降血糖、抗炎、抗氧化等方面有详细的阐述,但目前尚没有关于性早熟方面的药理作用,但其具体机制如何尚不可知,需要进一步研究知母在性早熟的药理作用。

2.2 黄柏的药理作用

黄柏的炮制方法众多,但现代应用多以酒制黄柏、盐制黄柏为主。同时,有研究总结了黄柏的炮制方法及药理作用,其药理作用主要包括了降糖、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗溃疡、抗痛风、抑菌、止泻等^[37]。研究发现黄柏小檗碱调控腺苷-磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 等多条信号通路来发挥抗炎、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤以及降糖的作用,且可以减少氧化低密度脂蛋白的水平,降低体内胆固醇含量^[38-40]。黄柏中生物碱成分可以提高溃疡表皮生长因子水平,增加菌群丰度和有益菌含量,促进溃疡愈合^[41]。此外,研究也发现了黄柏可以有效降低血肌酐和尿酸水平,降低肝内黄嘌呤氧化酶活性,减轻关节肿胀、疼痛,起到抗痛风作用^[13]。因此,中药黄柏具有丰富的药理作用,应用价值极大。综上,针对黄柏其降糖的药理作用,临床上也发现黄柏在性早熟方面的使用率也较高,但目前仍没有发现黄柏在性早熟方面的药理作用,因此,这值得科研人员进一步探索。

3 性早熟的临床应用

尽管古代文献中没有直接提及“性早熟”这一术语,但在《素问·上古天真论篇》中,有提及关于人体发育的过程,其中提到“女子七岁,肾气盛,齿更发长。二七,而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”中医认为肾主水、藏精。与生殖系统的发育和功能密切相关。因此,肾气的过早旺盛可能是导致性早熟的一个因素。此外,中医还强调阴阳平衡的重要性,认为阴阳失衡可能导致各种疾病,包括性早熟在内的生长发育异常。知母-黄柏药对治疗性早熟的临床应用较多,其代表方剂“知柏地黄丸”。研究发现知柏地黄丸加减治疗女童阴虚火旺型特发性中枢性性早熟临床有效,不仅临床症状得到改善,还能降低血清性激素促黄体生成激素、卵泡生成激素、雌二醇水平^[42]。有学者针对中枢性性早熟的用药规律及证型分布进行研究,发现在性早熟用药规律上大多以清热利湿,兼顾补虚类为主,同时重视补肝肾、健脾胃、清肝肺。常选用清热类药物中的黄柏、知母、牡丹皮、生地黄;补虚类药中白术、山药、熟地黄、当归、鳖甲、龟甲;利水渗湿药中的泽泻、茯苓、路路通、车前草等。其主要证型包括阴虚火旺证、肝郁化火证^[43]。在实验研究方面,也报道了知母皂苷元可能通过 KISS1 (kisspeptin 1) 与 GPR54 (G protein-coupled receptor 54) 信号通路调节下丘脑-垂体-性腺轴来治疗性早熟大鼠^[44]。在临床研究方面,陈竹教授结合小儿生理病理特点,自拟“二地汤”(知母、黄柏、生地黄、熟地黄、当归、枸杞子、龙胆草)治疗阴虚火旺型女童性早熟,其中总有效率达 88%^[45]。有研究发现,知母-黄柏在治疗女童性早熟伴乳房早发育有良好效果^[46]。在性早熟中,有研究发现阴虚火旺型、肝郁化火型、痰湿内蕴型三类证型在临床中最为常见,并指出中药在干预性早熟方面疗效好^[47]。

因此,知母-黄柏药对在性早熟方面的研究已经有了初步认识,这为今后深入研究知母-黄柏药对提供更多的应用价值。

4 结语

药对的研究是方剂配伍规律的关键点。知母-黄柏两者之间相须为用,功效上协同发挥,药理上作用明确,临床上应用广泛。本文以知母-黄柏药对为研究点,首先从化学成分、药理作用来分析知母及黄柏的特征,其次从临床应用角度出发分析知母-黄柏药对在性早熟方面的研究。临床试验数据及大量的

基础实验研究表明,二药合用的效果比单味药更加显著。此外,不同的炮制方法、配伍比例、技术检测手段等均展现出独特的治疗优势。目前,知母-黄柏在性早熟方面的研究已经取得较好的疗效,知母占主导作用,主要是体内化学成分知母皂苷在发挥重要作用,但其中具体机制如何,仍未阐述清楚,且单味黄柏药理作用包括降糖、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗溃疡、抗痛风、抑菌、止泻等,黄柏与知母合用后是否产生新的药理作用,目前也尚未可知。需要继续开展下一步实验研究来证实。因此,知母-黄柏药对在性早熟方面还需进一步探索,为今后知母-黄柏药对的研究提供更多的实验数据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。
作者贡献声明 陈娜:论文撰写及论文修改;
李连科、卢以红:查阅文献;
杨洋、陶琼:资料收集;
陈竹:论文研究指导及经费来源支持。

参考文献

[1] 范顺明,杨勇勋,张春玲,等. 知母-黄柏药对盐炙前后 HPLC 指纹图谱及多指标成分含量变化[J]. 中成药,2023,45(3): 820-828.

[2] 康静,杨丽丽,刘建勋,等. 中药复方拆方研究的现状及展望[J]. 中华中医药杂志,2024,39(7):3580-3585.

[3] 顾俊菲,刘培,陶伟伟,等. 药对配伍策略及其内在机制研究述评[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):45-49.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2020 年版一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.

[5] 杨晓旭,安石安,徐欣. 盐炙前后知母对阴虚便秘大鼠润肠通便作用影响及机制探讨[J/OL]. 特产研究,2024;1-7. (2024-08-20) [2024-08-23]. <https://link.cnki.net/doi/10.16720/j.cnki.tcyj.2024.132>.

[6] 闻永举,陈春艳,申秀丽. 知母总黄酮含量的测定研究[J]. 宜春学院学报,2007,29(6):79-80.

[7] Nie Y, Luo F, Wang L, et al. Anti-hyperlipidemic effect of rice bran polysaccharide and its potential mechanism in high-fat diet mice[J]. Food Funct, 2017, 8(11):4028-4041.

[8] Yang BY, Bi XY, Liu Y, et al. Four new glycosides from the rhizoma of Anemarrhena asphodeloides[J]. Molecules, 2017, 22(11):1995.

[9] 李庆天,熊燕红,胡莉,等. 国内外知母药理研究进展[J]. 科学咨询(科技·管理),2023(2):120-124.

[10] Sun Y, Lenon GB, Yang AWH. Phellodendri cortex: a phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:7621929.

[11] 冯媛,牛敏格,张清清. 关黄柏化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药,2021,23(8):1486-1498.

[12] 王宝才,李俊江,杨小源,等. 黄柏药对的配伍机理与药理作用研究进展[J]. 甘肃科技纵横,2023,52(12):87-92.

[13]

李敏,全云云,王婷,等. 川黄柏及其活性成分治疗痛风病作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(1): 286-298.

[14]

杨俐,叶萌,高顺. 基于《中华人民共和国药典》修订对黄柏主要有效成分研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3905-3908.

[15]

路舜,崔红倩,申远. 黄柏与关黄柏化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(5): 478-482.

[16]

李先宽,冯杉,郑艳超,等. 黄柏与关黄柏的化学成分及生物活性研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1033-1037.

[17]

Wu TS, Hsu MY, Kuo PC, et al. Constituents from the leaves of *Phellodendron amurense* var. *wilsonii* and their bioactivity [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(9): 1207-1211.

[18]

Hu YM, Su GH, Sze SC, et al. Quality assessment of *Cortex Phellodendri* by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(4): 438-453.

[19]

张景乐,张慧,兰博雅,等. 基于相火理论研究知母-黄柏药对治疗特发性中枢性性早熟的作用机制[J]. 中医研究, 2024, 37(9): 78-84.

[20]

史丛晶,白浩东,李雨昕,等. 基于熵权法结合灰色关联法和 TOPSIS 法的不同产地知母及盐知母质量评价研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 873-880.

[21]

高景莘,张萍,李瑞,等. 不同炮制方法对知母滋阴作用的影响[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024: 1-7. (2024-04-17) [2024-08-24]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240415.1516.015.html>.

[22]

陈宝婷,陈举亮,詹亚坤,等. 液相色谱串联质谱法测定大鼠血浆中知母皂苷 A-Ⅲ 质量浓度及其药物代谢动力学研究[J]. 中国药业, 2023, 32(1): 27-31.

[23]

魏树奇,崔同淑,杨继凡,等. 知母须根与主根主要成分及药理作用的初步实验比较[J]. 中药材科技, 1982, 5(2): 15-17.

[24]

邵志愿,黄琪,吴德玲,等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定知母主根和须根中 18 种成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 126-133.

[25]

李道政,鄂环宇,丁国钰. 基于高效液相色谱-串联质谱和分子网络联合应用技术快速鉴定川黄柏和关黄柏中的化学成分[J]. 中南药学, 2023, 21(9): 2373-2378.

[26]

陆美龙,张倩,谷丽华,等. 基于“辨状论质”理论研究黄柏饮片外观性状与内在质量相关性[J]. 药科学报, 2024, 59(7): 2117-2125.

[27]

徐洲. 知母-黄柏药对的药效成分群在大鼠体内的药动学研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2017.

[28]

Ma C, Fan M, Tang Y, et al. Identification of major alkaloids and steroidal saponins in rat serum by HPLC-diode array detection-MS/MS following oral administration of Huangbai-Zhimu herb-pair Extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(8): 835-850.

[29]

夏天利,王岩,王迪,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 的知母-黄柏药对入血成分分析[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(4): 330-337.

[30]

孙振刚. 知母-黄柏药对体内化学成分及药代动力学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[31]

贾小舟,张子东,何建鑫,等. 知母多糖的研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 111-115.

[32]

王晓婷. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的知母盐制降血糖作用增效机理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.

[33]

武双敏,李泽运,侯书涵,等. 知母皂苷 B-Ⅱ 药理活性及作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 92-96.

[34]

白雪. 基于抗炎作用的知母生物评价方法研究[D]. 大理: 大理大学, 2021.

[35]

张辉,王来法,王雪琴,等. 知母及其活性成分抗抑郁作用机制研究进展[J]. 现代中医药, 2023, 43(6): 1-7.

[36]

冯思同. 知母宁影响 PD 线粒体自噬的研究及中医药治疗 PD 伴抑郁的系统评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[37]

李小宁,田辉,曾媛媛,等. 黄柏炮制历史沿革及其药理作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 194-199.

[38]

朱英倩,江华,沙雯君,等. 盐酸小檗碱对初发 2 型糖尿病患者降糖疗效及肠道菌群的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(4): 467-472.

[39]

Zimetti F, Adorni MP, Ronda N, et al. The natural compound berberine positively affects macrophage functions involved in atherogenesis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 195-201.

[40]

Li Z, Geng YN, Jiang JD, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 289264.

[41]

Su S, Wang X, Xi X, et al. *Phellodendrine* promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5707-5720.

[42]

周小平. 知柏地黄丸加减治疗阴虚火旺型特发性中枢性性早熟女童的回顾性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.

[43]

周利青. 基于中医传承辅助平台挖掘中枢性性早熟的用药规律及证型分布[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.

[44]

车玲,侯彬兰,陈磊,等. 知母皂苷元对性早熟大鼠下丘脑 Kiss-1 和 GPR54mRNA 表达的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 126-129.

[45]

陈竹. 二地汤治疗女童性早熟 27 例[J]. 中医儿科杂志, 2007, 3(1): 25-26.

[46]

熊冬兰,朱秋霞,王涛,等. 知母黄柏汤治疗女童性早熟伴乳房早发育临床分析[J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(9): 1738-1740.

[47]

周芳源,赵望,宋勤丽,等. 中医治疗女童特发性性早熟的研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2024, 16(1): 19-22.

(收稿日期: 2024-09-01 修回日期: 2024-12-28)