

· 综述 ·

苓桂术甘汤药理作用及其机制研究进展

陈君媚，周春祥*
(南京中医药大学，南京 210000)

[摘要] 苓桂术甘汤临床广泛应用于由脾虚饮停引起的各种疾病，是温脾化饮法的代表方。古代医家对其组方论述也多不离脾虚饮停。现代研究发现，苓桂术甘汤组成成分大多含有抗炎、抗肿瘤以及调节免疫的作用。目前关于苓桂术甘汤的药理机制研究主要涵盖 β 淀粉样蛋白(A β)清除与抗神经炎症、调控脂质代谢和胰岛素抵抗、保护心肌细胞以及调节水液代谢。苓桂术甘汤可以通过调节 A β 关键转运蛋白的表达，包括低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 和晚期糖基化终末产物受体，促进 A β 清除，并且可以通过抑制小胶质细胞分泌白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子减轻神经细胞炎症。该方还可通过调控脂联素、胰岛素和瘦素水平影响脂质代谢和胰岛素抵抗，进而对代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病产生治疗作用。苓桂术甘汤对心肌细胞的保护机制主要涉及抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路过度激活、上调 Smad7 蛋白表达和下调 Smad3 蛋白表达、调节 NF- κ B 抑制蛋白激酶(IKK)/NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)/NF- κ B 信号通路，抑制炎症因子产生以及下调半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3 和 Caspase-8 表达。此外，苓桂术甘汤还可调控水通道蛋白以影响机体水液代谢。该方还具有显著的抗氧化作用。中药复方与中医疾病证候的网络调节密切相关，借助以“疾病-靶点-药物”为特征的网络药理学完善“病-证-方”研究，有助于阐释脾虚饮停证的科学内涵以及温脾化饮法的生物学机制。

[关键词] 苓桂术甘汤；药理作用机制；温脾化饮；脾虚饮停；网络药理学
[中图分类号] G353.11;R285;R318.14;R256.3;R392.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0222-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191438
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190401.1612.018.html>
[网络出版时间] 2019-04-04 10:29

Advances in Pharmacological Mechanism of Lingui Zhugan Tang

CHEN Jun-mei, ZHOU Chun-xiang*
(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

[Abstract] Lingui Zhugan Tang (LGZG), a representative of warming spleen to resolve fluid retention, is widely used in various diseases caused by spleen deficiency and fluid retention (SDFR). Ancient doctors mostly focused on the theme of SDFR to analysis the composition of LGZG. Modern research has now found that most of the components of LGZG contain anti-inflammatory, anti-tumor and immune-modulating effects. At present, the pharmacological research of LGZG mainly involves clearance of β -amyloid (A β) and anti-neuroinflammation, regulation of lipid metabolism and insulin resistance, protection of myocardial cells and regulation of liquid metabolism as follow. LGZG can promote the clearance of A β by regulating the expression of A β transporters, including low-density lipoprotein receptor-associated protein-1 and terminal glycosylation product receptors, as well as reduce the inflammation of nerve cells by inhibiting the secretion of pro-inflammatory factors such as interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) by microglia. The prescription can also affect the lipid metabolism and insulin resistance by regulating the levels of adiponectin, insulin and leptin, thus producing

[收稿日期] 20190119(009)
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774021);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJKY19-1433)
[第一作者] 陈君媚,在读硕士,从事《伤寒论》理法方药抗炎及免疫调节的临床与作用机制研究,E-mail:516747070@qq.com
[通信作者] *周春祥,博士,教授,博士生导师,从事《伤寒论》理法方药抗肿瘤、抗炎及免疫调节的临床与作用机制研究,E-mail:chunxiangzhou@hotmail.com

therapeutic effects on metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. The protective mechanism of LGZG on myocardial cells mainly contains inhibition of the over-activation of nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, up-regulation of Smad7 expression and down-regulation of Smad3 expression, regulation of inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase (IKK) /NF- κ B inhibitor (I κ B) /NF- κ B signaling pathway, inhibition of inflammatory factor production, and down-regulation of Caspase-3 and Caspase-8 expression. In addition, LGZG can also regulate aquaporins to affect water metabolism. And it also has significant antioxidant effects. As is known to all, the functional mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) compound is closely related to the network regulation of TCM disease syndromes. Considered from this angle, it is helpful to carry out the "disease-syndrome-formula" research by means of network pharmacology characterized by "disease-target-drug", thus organically exploring the relationship between LGZG and SDFR from the microscopic perspective, and helping to explain the scientific connotation of SDFR and the biological mechanism of warming spleen to resolve fluid retention.

[**Key words**] Linggui Zhugan Tang; pharmacological mechanism; warm spleen to resolve fluid retention; spleen deficiency and fluid retention; network pharmacology

苓桂术甘汤出自《金匱要略》，擅治脾虚饮停诸证，是“病痰饮者当以温药和之”的具体运用，亦是治疗痰饮疾病的不二法门，临床广泛应用于与脾虚饮停证候相关的心血管疾病和前庭外周性眩晕等疾病。该方由茯苓、桂枝、白术和炙甘草 4 味中药组成，以茯苓淡渗利水，桂枝温阳降逆，白术、甘草运脾益气。历代医家对其组方论述多不离温阳健脾化饮，也有医家从“脾虚而肝气乘之”论之，《医宗金鉴》则从是否用芍药角度比较本方与真武汤，有助理解方义^[1-2]。本课题组前期致力于苓桂术甘汤与脾虚饮停证阿尔兹海默病(AD)之间的理论探讨^[3]以及治疗机制研究^[4-5]，发现苓桂术甘汤对 β 淀粉样蛋白(A β)沉积以及由此引发的神经细胞炎症具有良好的改善作用。此外，其他课题组也在不同水平挖掘了苓桂术甘汤在调控脂质代谢和胰岛素抵抗、保护心肌细胞和调节水液代谢的药理作用。目前尚缺乏有关苓桂术甘汤全面的药理作用机制总结，本文特作一综述，以期拓展苓桂术甘汤研究思路，为脾虚饮停证候实质以及温脾化饮法生物学的药效研究奠定基础。

1 组方成分分析

苓桂术甘汤的组成配比有二，其一是《伤寒论》中茯苓-桂枝-白术-炙甘草 4：3：2：2，其二是《金匱要略》中茯苓-桂枝-白术-炙甘草 4：3：3：2。两方中白术量不同，然而针对苓桂术甘汤配伍的正交试验显示^[6]，白术药量加减对苓桂术甘汤药效无显著作用。苓桂术甘汤组成药味的活性成分及其活性作用见表 1^[7-10]。在药理研究中，口服吸收入血的药物成分才真正发挥作用，因此，测定具体的入血成分或者进入其他靶器官组织的成分对苓桂术甘汤的药效物

质研究意义重大。然而，目前还缺乏针对苓桂术甘汤入血或吸收入其他靶器官组织成分的研究，相关实验亟待完善。

表 1 苓桂术甘汤组成药味的活性成分及其活性作用
Table 1 Active ingredients of Linggui Zhugan Tang and their pharmacological effect

来源	主要活性成分	主要药理作用	参考文献
茯苓	二萜类、三萜类、多糖类以及甾醇类等	抗炎、抗肿瘤、免疫调节、抗肝纤维化、利尿、调节肠道菌群和增强机体免疫力等	[7]
桂枝	桂皮醛、桂皮酸、肉桂醇和原儿茶酸等	抗炎、抗肿瘤、免疫调节、抗病毒、抗菌、降糖、解热、抗过敏、抗凝血、镇静、抗焦虑、降压、扩血管以及神经保护等	[8]
白术	挥发性成分、内酯类和多糖类	抗炎、抗肿瘤、免疫调节、修复胃黏膜、镇痛、调整水液代谢、保肝、改善记忆力、调节脂代谢、降血糖、抗血小板以及抑菌等	[9]
炙甘草	甘草多糖、甘草次酸、甘草酸、甘草黄酮、甘草甜素以及甘草查尔酮 A 等	抗炎、抗肿瘤、免疫调节、抗衰老、抑菌作用、抗病毒、抗纤维化以及抗过敏反应等	[10]

2 药理作用及其机制

2.1 清除 A β 与抗神经炎症 A β 沉积是 AD 的特征性病理标志，A β 与小胶质细胞受体结合后，可激活小胶质细胞分泌白细胞介素-1 β (IL-1 β)，IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子，诱发神经炎症反应或者直接损伤神经元，最终引起认知功能障

碍。值得注意的是,这一病理生理过程在 AD 临床症状出现之前的 15~20 年已经开始,因此,清除 $A\beta$ 以及减缓神经炎症对 AD 的发生发展尤为重要。XI 等^[4]用 $A\beta_{25-35}$ 分别诱导人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞和 BV-2 小胶质细胞,发现苓桂竹甘汤可提高 SH-SY5Y 细胞存活率以及细胞活力,还可抑制活化的 BV-2 小胶质细胞分泌 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 等促炎因子以及一氧化氮 (NO)。HU 等^[5]通过双侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ 制作 AD 大鼠模型,以苓桂术甘汤灌胃干预,发现苓桂术甘汤可以通过上调脑组织低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 和下调晚期糖基化终末产物受体的表达,促进 $A\beta$ 清除,并通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路降低 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的分泌,改善脑内炎症反应。

2.2 调控脂质代谢和胰岛素抵抗 中医学认为,人体脂肪过多,是由痰饮蓄积而成。脾虚痰饮内生,则脂肪蓄积。作为温脾化饮代表方,苓桂术甘汤已证明具有良好的调控脂质代谢和胰岛素抵抗作用。目前相关疾病研究主要涉及代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)。

2.2.1 代谢综合征 糖尿病、高血压、中心性肥胖和血脂异常等多种代谢性疾病同时出现是代谢综合征的临床征候特点。该疾病可产生严重的胰岛素抵抗,损伤对胰岛素敏感的组织细胞,同时瘦素的高表达可加重这种反应。另一方面,脂联素水平与胰岛素抵抗和肥胖参数负相关^[11]。黄江荣等^[12]以高脂高盐饲料喂养大鼠复制代谢综合征模型,用加味苓桂术甘汤干预后,大鼠血清抵抗素、胰岛素水平及胰岛素抵抗指数均降低,脂联素水平升高,提示加味苓桂术甘汤具有调节脂肪和糖代谢的作用。进一步研究表明,加味苓桂术甘汤可能通过增加过氧化物酶体增殖刺激受体 γ 促进脂联素的表达改善代谢综合征^[13]。此外, YAO 等^[14]用苓桂术甘汤干预限食合并锻炼的代谢综合征模型大鼠,与对照组相比,该方可降低由高脂饮食引起的肥胖、高血糖、高脂血症、高血压、肝损伤和胰岛素抵抗等相关指标,机制可能与血清和肝脏中瘦素和蛋白激酶 B 下调有关。

2.2.2 NAFLD NAFLD 是指除饮酒和其他明确损肝因素引起的,以甘油三酯在肝细胞蓄积为主要病理改变的肝脏代谢性疾病,可分为单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。胰岛素抵抗在 NAFLD 发病机制中发挥了重要作用^[15]。ZHU 等^[16]进一步表明,采用 RNA 测序检测苓桂术甘汤

干预 NAFLD 大鼠的全基因组基因表达,数据分析显示苓桂竹甘汤可能通过影响脂质代谢和胰岛素抵抗相关通路,如磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路,磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 通路,减轻 NAFLD;而参与这些通路的差异表达基因,如 Pik3r1, Foxo1, Foxo3, Scd1, Col3a1 和 Fn1 等,可能是药效靶点。YANG 等^[17]使用 RNA 测序检测苓桂术甘汤治疗后的 NAFLD 肝组织,发现该方可激活胆汁分泌通路中参与胆固醇分泌的基因,还可上调抗氧化剂 OSGIN1 表达以及抑制 AHR, IRF2BP2 和 RASGEF1B 等氧化应激和炎症基因表达,揭示了该方通过减轻氧化应激和激活胆固醇分泌治疗 NAFLD 的“双靶向”机制。此外,毛堂友等^[18]探究苓桂术甘汤对 NASH 的治疗机制,发现该方可能是通过下调肝组织二酰甘油酰基转移酶 2 (DGAT2), 蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ) mRNA 和蛋白的表达水平,调节脂质代谢和改善胰岛素抵抗。郭一等^[19]用苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合方治疗高脂饲料法建立的 NASH 模型,发现苓桂术甘汤可以降低模型大鼠血脂总胆固醇,甘油三酯,低密度脂蛋白胆固醇,高密度脂蛋白胆固醇及血清天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平。瘦素基因缺陷小鼠是研究 NAFLD 的良好动物模型,利用该模型的研究表明,苓桂术甘汤可能通过干预肝脏法尼醇 X 受体 (FXR)/成纤维细胞生长因子 15 (FGF15)/小异源二聚体伴侣 (SHP) 途径减少肝脏脂质沉积减少^[20]。

2.3 保护心肌细胞 现代研究表明,心肌缺血可诱发心室重构,最终导致心力衰竭,在此过程中,免疫系统的激活和炎性细胞因子的过度分泌是重要病理因素^[21]。苓桂术甘汤临床广泛应用于阳虚饮停证心力衰竭的各个阶段,该方关于心力衰竭的药理机制研究也逐渐深入。苓桂术甘汤已证明可显著改善心室重构以及心肌细胞凋亡。HUANG 等^[22]以苓桂竹甘汤干预冠状动脉结扎复制的慢性心力衰竭大鼠模型,发现苓桂术甘汤可抑制心脏结构改变,改善血流动力学,可能与该方抑制心肌细胞 NF- κ B mRNA 表达及血浆 NF- κ B 含量有关。施慧等^[23]通过检测冠脉结扎复制的心梗后心室重构模型大鼠心肌组织的 NF- κ B p65, NF- κ B 抑制蛋白激酶 β (I κ K β), NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 及 p-I κ B α 蛋白表达,采用酶联免疫吸附测定法检测大鼠血清中 TNF- α , IL-1 β 及 IL-6 的含量,确定了苓桂术甘汤改善心肌组织损伤、抵制心室重构的作用机制与抑制心肌组织 NF- κ B 信号通路过度激活有关。龚明玉等^[24]发现苓桂术

甘汤可以通过上调 Smad7 蛋白表达和下调 Smad3 蛋白表达,有效抑制大鼠缺血再灌注损伤引起的心肌细胞凋亡。进一步研究表明,苓桂术甘汤含药血清可通过调节 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路,影响下游靶分子的转录调控,抑制 IL-1 β ,TNF- α 和 IL-6 等炎症因子产生,对脂多糖诱导的大鼠原代心肌细胞产生良好的保护作用^[25]。苓桂术甘汤也可以通过降低 TNF- α ,IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子水平^[26]、以及明显下调半胱氨酸蛋白酶-3 和半胱氨酸蛋白酶-8 表达^[27],抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡。

2.4 调节水液代谢 水通道蛋白(AQPs)是存在于多种细胞膜上蛋白通道,具有特异性转运水分子的作用,可影响机体的水液代谢。介导水跨膜运输的 AQPs 与脾主运化水液在中医内涵上存在内在性关联^[28]。李雷兵等^[29]观察温阳消饮法(苓桂术甘汤合并葶苈大枣泻肺汤)对 1% λ -角叉菜胶制备的胸腔积液模型大鼠肾脏 AQP-2 表达的影响,发现温阳消饮法能明显减少模型大鼠胸腔积液量,并上调其肾组织 AQP-2 的表达,还可改善该模型大鼠肾组织的异常变化,而杨子庆等^[30]则发现温阳消饮法(苓桂术甘汤合并葶苈大枣泻肺汤)可上调该模型大鼠小肠上段 AQP-4 的表达。江月斐等^[31]使用苦寒泻下加饥饱失常法复制脾阳虚泄泻动物模型,发现苓桂术甘汤可上调胃体、胃窦、回肠和结肠组织 AQP-3 表达,表明苓桂术甘汤治疗脾阳虚泄泻可能与上调胃肠道 AQP-3 表达有关。针对阿霉素肾病模型大鼠,梁星^[32]发现苓桂术甘汤可调节回肠腺体 AQP-1 的过表达,认为苓桂术甘汤对胃肠道水通道蛋白有较强调节作用。罗炽琼等^[33]以腹腔注射醋酸去氢加压素建立豚鼠膜迷路积水模型,发现该方可能通过下调前庭膜 AQP-2 表达减轻膜迷路积水。

2.5 抗氧化 Giridharan 等^[34]用苓桂术甘汤干预 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠脑功能障碍和神经细胞氧化损伤,结果显示苓桂术甘汤对超氧阴离子自由基的清除能力高于羟基自由基。该方还可预防中脑多巴胺能神经元丢失,显著降低 MPTP 对脂质过氧化和蛋白质羰基水平的影响,并且预防 MPTP 引起的 DNA 损伤。上述实验结果表明苓桂术甘汤具有良好抗氧化特点,可用于神经退行性疾病抗氧化辅助治疗。加味苓桂术甘汤也具有抗氧化作用,可显著降低血清中丙二醛(MDA)含量,明显增加超氧化物歧化酶(SOD)活性^[13]。此外,苓桂术甘汤可能通过激活核因子 E2 相关因子 2

(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路改善 NASH 模型大鼠肝脏氧化应激情况^[19]。苓桂术甘汤还可能提高 NASH 大鼠肝脏自噬相关基因 5(ATG5)蛋白的表达量、提高线粒体膜型(LC3 II)/细胞质型(LC3 I)蛋白,降低 p62 蛋白表达量,机制与激活细胞自噬,改善氧化应激有关^[35]。

2.6 其他 苓桂术甘汤可能通过降低血清胃饥饿素水平以调节间歇性断食的高脂血症大鼠的能量代谢和胃口^[36]。师林等^[37]以苓桂术甘汤干预加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠,发现该方可以升高海马组织 PI3K,Akt 蛋白表达,降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)蛋白表达,机制可能与调节 PI3K/Akt/mTOR 通路有关。以加味苓桂术甘汤治疗腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭模型组大鼠,肌酐、尿素、血脂等指标均显著下降,同时肾小管变性坏死程度明显改善^[38],还可下调 TGF- β_1 表达延缓肾纤维化进展^[39]。

3 讨论与展望

综上所述,苓桂术甘汤具有清除 A β 与抗神经炎症、调控脂质代谢和胰岛素抵抗、保护心肌细胞以及调节水液代谢的药理作用,相关机制也逐渐明确。随着中药复方研究手段的快速发展,研究者针对苓桂术甘汤的药效研究已从不同角度作出思路创新。周鹏等^[40]利用 CiteSpace 软件对近 17 年苓桂术甘汤的发展历史、应用现状和研究领域进行了可视化分析,总结发现该方多围绕慢性心力衰竭、眩晕、梅尼埃病、代谢综合征、中医药疗法和痰饮等关键词进行研究。胡谦锋等^[41]利用高效液相色谱法(HPLC)测定苓桂术甘汤中肉桂酸、桂皮醛、甘草酸、白术内酯Ⅲ和茯苓酸等五种成分的含量,认为此法可较好地用于苓桂术甘汤的质量控制。钟晓莹等^[42]通过系统药理学结合多种数据库与统计分析软件探讨苓桂术甘汤治疗慢性心衰的作用机制及原理,挖掘了该方的核心化合物、核心靶标、重要信号通路和有效关键蛋白。朱梓铭等^[43]通过网络药理学手段,构建了苓桂术甘汤治疗慢性心衰的成分、靶点与疾病的生物信息学综合网络,部分证实并预测了苓桂术甘汤作用于慢性心衰的药效物质基础和分子机制。周鹏等^[44]使用分子对接技术虚拟筛选苓桂术甘汤中潜在的 NF- κ B 抑制活性成分,发现槲皮素、柚皮素、异槲皮酚、甘草列酮、山奈酚、异鼠李素和甘草黄酮醇 A 的结合活性较高,且结合位点主要是氨基酸残基 Lys218 和 Arg 274,为发现新型 NF- κ B 抑制剂提供了参考。

中药复方具有多成分、多途径、多靶点以及整体调控的作用特点^[45-46],其有效性的基础是方证对应,因此,研究中药复方的临床效应、效应机制以及表达效应的物质基础必须从证候入手^[47-48]。反而言之,全面了解中药复方的作用机制亦可在一定程度上窥探中医证候实质。近来研究表明,药物与疾病之间是复杂的交叉网络关系,超过 40% 的药物作用靶点与多种疾病密切相关^[49]。机体疾病状态因证候分型而显示出差异性,而同一证型的不同疾病又具有共通点,这些药物靶点是否对证候实质的阐明有所指导? 从不同疾病出发,基于脾虚饮停证同质性的角度切入,以代表方苓桂术甘汤为研究对象,观察苓桂术甘汤的作用靶标差异,即基于药理学的“病-证-方”研究,从微观角度有机联系苓桂术甘汤以及脾虚饮停证,极有可能阐释脾虚饮停证的科学内涵甚至是温脾化饮的生物学机制,揭示中药复方与中医证候、治法的相互作用机制,从而促进中医学精准医疗的发展,建立更加全面而成熟的中医药研究体系。相关研究可借助由系统生物学衍生的分支学科网络药理学,建立“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的网络平台^[50-51],继续完善并且系统探索苓桂术甘汤对疾病网络及相关证型的影响。

[参考文献]

[1] 李培生. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,1985: 129-132.

[2] 陈亦人. 伤寒论译释[M]. 上海科学技术出版社, 2010:424-428.

[3] YU B, ZHOU C, ZHANG J, et al. Latest study on the relationship between pathological process of inflammatory injury and the syndrome of spleen deficiency and Fluid retention in Alzheimer's disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014(4): 743541.

[4] XI F, SANG F, ZHOU C, et al. Protective effects of Lingguizhugan decoction on amyloid-beta peptide (25-35)-induced cell injury anti-inflammatory effects [J]. Neural Regen Res, 2012, 7(36): 2867-2873.

[5] HU Q, YU B, CHEN Q, et al. Effect of Linguizhugan decoction on neuro inflammation and expression disorder of the amyloid betarelated transporters RAGE and LRP-1 in a rat model of Alzheimer's disease [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 827-834.

[6] 宋宗华,戴舒佳,黎辉琴,等. 苓桂术甘汤配伍机制研究[J]. 中国中药杂志, 2002, (10): 43-45.

[7] 马玲,尹蕾,王兵,等. 茯苓研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(12): 55-59.

[8] 徐锋,王德健,王凤,等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4653-4657.

[9] 赵玉娇,高耀,周玉枝,等. 白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4546-4551.

[10] 姜雪,孙森凤,王悦,等. 甘草药理作用研究进展[J]. 化工时刊, 2017, 31(7): 25-28.

[11] 李兰兰,王昕钰,任建功. 代谢综合征各组分与炎症因子相关性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(11): 33-34.

[12] 黄江荣,杜亚明,鄢进,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠血清抵抗素、脂联素、胰岛素、胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 227-230.

[13] 卢文艺,刘莲,黄蔚,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠抗氧化作用及脂联素表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 97-101.

[14] YAO L, WEI J, SHI S, et al. Modified Lingguizhugan decoction incorporated with dietary restriction and exercise ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and hypertension in a rat model of the metabolic syndrome [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 132.

[15] 郭亮,汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(11): 1165-1172.

[16] ZHU M, HAO S, LIU T, et al. Lingguizhugan decoction improves non-alcoholic fatty liver disease by altering insulin resistance and lipid metabolism related genes: a whole transcriptome study by RNA-Seq [J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 82621-82631.

[17] YANG L, LIN W, Nugent C A, et al. Lingguizhugan decoction protects against high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress and activating cholesterol secretion [J]. Int J Genomics, 2017, 2017(9): 1-12.

[18] 毛堂友,韩海啸,赵唯含,等. 苓桂术甘汤对 NASH 大鼠肝组织 DGAT2、PKCε 的作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(2): 87-91.

[19] 郭一,李军祥,毛堂友,等. 苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 Nr2f/ARE 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 108-113.

[20] 刘立萍,李然,张立德,等. 苓桂术甘汤对瘦素基因缺陷 ob/ob 小鼠肝 FXR/FGF15/SHP 途径的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 107-111.

[21] 王延博,李宇球,王蓓,等. 心力衰竭炎症标志物研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6): 983-987.

[22] HUANG J, WANG L, SHI H, et al. Effect of Lingguizhugan decoction on myocardial nuclear factor kappa B protein expression in rats with chronic heart

failure[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(3): 343-348.

[23] 施慧, 许闪, 王靓, 等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织 NF- κ B 信号通路的分子机制研究[J]. 中药材, 2017, 40(3): 680-683.

[24] 龚明玉, 杜超, 许倩, 等. 苓桂术甘汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 273-276.

[25] 施慧, 王靓, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤含药血清对脂多糖诱导大鼠心肌细胞 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1215-1219.

[26] 许闪, 黄金玲, 王靓, 等. 苓桂术甘汤含药血清对 TGF- β_1 诱导的大鼠心肌细胞 H9c2 中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的影响[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(6): 1-3, 7.

[27] 许闪, 王靓, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤含药血清对 TGF- β_1 诱导的大鼠心肌细胞株 H9c2 凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 4-8.

[28] 宁晚玲, 刘李玖韬, 唐汉庆, 等. 从 AQP4 角度探讨脾主运化与水液代谢[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(5): 94-98.

[29] 李雷兵, 张琦, 徐建虎, 等. 温阳消饮法对胸腔积液大鼠肾脏 AQP2 及 cAMP-PKA/PKC 信号通路表达的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(7): 78-81.

[30] 杨子庆, 张琦, 徐路, 等. 温阳消饮法对胸腔积液大鼠小肠 AQP4 及 cAMP-PKA 信号通路表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2765-2767.

[31] 江月斐, 李奕祺, 吕冠华, 等. 苓桂术甘汤对脾阳虚泄泻大鼠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(1): 3-5.

[32] 梁星. 温阳化饮和温阳利水对肾病综合征水通道蛋白影响的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[33] 罗炽琼, 李倩, 张琦. 苓桂术甘汤合泽泻汤对膜迷路积水豚鼠前庭膜 AQP2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 578-580.

[34] Giridharan V V, Thandavarayan R A, Konishi T. Antioxidant formulae, Shengmai San, and Lingguizhugan decoction, prevent MPTP induced brain dysfunction and oxidative damage in mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, doi:10. 1155/2015/584018.

[35] 郭一, 李军祥, 毛堂友, 等. 自噬相关蛋白在高脂饲料诱导的非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏中的表达及茵陈苓桂术甘汤的干预效应[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 798-801.

[36] YANG Y, QIN J, KE B, et al. Effect of Lingguizhugan decoction on hyperlipidemia rats with intermittent fasting[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(2): 250-252.

[37] 师林, 柯斌, 杨玉彬, 等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响[J]. 中药材, 2018, 45(5): 1187-1191.

[38] 王玲玲, 丁斗, 董小君, 等. 加味苓桂术甘汤对大鼠慢性肾功能衰竭功能的影响[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 18-20.

[39] 董小君, 丁斗, 刘厚颖, 等. 加味苓桂术甘汤对肾纤维化大鼠肾组织 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(12): 53-54, 57.

[40] 周鹏, 黄金玲, 汪婷婷, 等. 基于 CiteSpace 软件研究苓桂术甘汤知识图谱的可视化分析[J]. 长江大学学报: 自科版, 2018, 15(8): 1-3, 8, 4.

[41] 胡谦锋, 申士富, 石银龙, 等. HPLC 法测定苓桂术甘汤中五种成分的含量[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 126-130.

[42] 钟晓莹, 陈国铭, 赵金龙, 等. 苓桂术甘汤治疗慢性心衰的靶点预测与机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2792-2797.

[43] 朱梓铭, 张因彪, 郑景辉, 等. 基于网络药理学探究苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 154-161.

[44] 周鹏, 李雯婧, 陈筱彤, 等. 分子对接虚拟筛选苓桂术甘汤中 NF- κ B 抑制剂[J]. 长江大学学报: 自科版, 2018, 15(20): 1-5, 101.

[45] 邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(2): 97-102.

[46] 翁小刚, 李玉洁, 陈颖, 等. 倡议树立方剂“主效应”研究的新思路——对中药复方作用机制与配伍机制研究的新思考[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3782-3786.

[47] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1279-1286.

[48] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.

[49] 李学军, 许海玉. 网络药理学与中药研究[J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1385-1386.

[50] 郑春松, 严培晶, 付长龙, 等. 从网络药理学角度探讨骨关节炎方证对应研究的思路与方法[J]. 福建中医药, 2016, 47(6): 49-51.

[51] 张昌林, 吴荣焕, 盛泓沁, 等. 基于网络药理学的葛根苓连汤治疗 2 型糖尿病的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 179-188.

[责任编辑 孙丛丛]