

· 综述 ·

柴胡疏肝散在肝郁证中的作用机制

白娟¹, 刘燕^{1*}, 王丹妮², 刁青蕊^{1*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 柴胡疏肝散出自《景岳全书》,是中医疏肝解郁的代表方剂,自明代以来被广泛应用于临床。柴胡疏肝散的疏肝解郁作用通过多成分、多途径、多靶点来实现,目前研究已经从其对神经递质、细胞因子、神经细胞损伤信号通路、神经内分泌、氧化应激等多重作用分别诠释柴胡疏肝散的作用机制。该文总结了柴胡疏肝散的学术渊源、单味药药理、有效作用成分,从心血管系统、神经精神系统、消化系统、生殖相关系统4个方面的临床研究进展进行归纳,对近年来已发表的柴胡疏肝散相关文献进行分析和归纳,探讨柴胡疏肝散在肝郁证中研究的现状和不足之处,并对下一步研究提供思路,在大样本、规范化、临床及实验互相印证方面进行有益探索;结合蛋白质组学研究技术、网络药理学、中药超分子理论等领域,从微观角度把柴胡疏肝散与肝郁证有机相连,将中医学、代谢组学、蛋白质组学、基因组学等多学科综合起来研究,以详细阐明柴胡疏肝散方药、证候、治法及其作用机制。

[关键词] 柴胡疏肝散; 肝郁证; 现状和不足

[中图分类号] R22;R242;R2-031; R287;R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0199-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200321

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191008.1045.001.html>

[网络出版时间] 2019-10-08 10:55

Mechanism of Chaihu Shugansan on Syndrome of Liver Stagnation

BAI Juan¹, LIU Yan^{1*}, WANG Dan-ni², DIAO Qing-rui^{1*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Chaihu Shugansan is a representative prescription for soothing the liver and relieving depression in traditional Chinese medicine (TCM). Chaihu Shugansan is from *Jingyue Quanshu*. Chaihu Shugansan has been widely used in clinic since Ming dynasty because of its exact curative effect. Chaihu Shugansan has the effect in soothing the liver and relieving depression through multiple components, multiple ways and multiple targets. At present, the mechanism of Chaihu Shugansan has been interpreted based on its multiple effect on neurotransmitters, cytokines, neuronal injury signal pathways, neuroendocrine, oxidative stress and so on. This paper summarizes the progress of clinical studies on source, pharmacology of single herbs and effective components of Chaihu Shugansan, in aspects of cardiovascular system, neuropsychiatric system, digestive system, reproduction-related systems, analyses and summarizes relevant literatures of Chaihu Shugansan published in recent years, and discusses about current development and shortcomings of Chaihu Shugansan, so as to provide ideas for the studies in the future. Beneficial explorations will be conducted in large-sample-size, standardized, clinical and experimental mutual verification. In proteomics research technology, network pharmacology, supramolecular theory

[收稿日期] 20190614(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102575);河南省中医药科学研究专项(2016ZY02054);河南中医药大学博士科研基金项目(BSJJ2018-03)

[第一作者] 白娟,硕士,讲师,从事中医药防治情志相关疾病的理论及应用研究,Tel:0371-65996501,E-mail:baijuan2010@126.com

[通信作者] *刘燕,博士,实验员,从事中医诊断学研究,E-mail:hnyan@163.com;

*刁青蕊,博士,副教授,从事中医药防治消化系统疾病的理论及应用研究,E-mail:dqr2001@163.com

of TCM and other fields, Chaihu Shugansan and liver depression syndrome will be organically connected from the microscopic perspective. And comprehensive studies will be conduct to TCM, metabonomics, proteomics, genomics and other disciplines, in order to clarify Chaihu Shugansan prescriptions, syndromes, therapeutics and its mechanism.

[Key words] Chaihu Shugansan; syndrome of liver stagnation; current development and shortcomings

随着一带一路与健康中国战略实施,中医药行业在国内外逐渐兴起,尤其经方更是流行。柴胡疏肝散临床应用广泛且疗效显著,尤其用来治疗消化系统、神经系统、心血管系统、生殖相关系统等属于肝郁证疾病每每获效,甚至效如桴鼓。柴胡疏肝散出自张景岳《景岳全书·古方八阵·散阵》,是中医疏肝解郁的代表方剂,自明代以来被广泛应用于临床^[1]。柴胡疏肝散与肝郁证密切相关,近年来其在诸多疾病治疗疗效确切而备受关注。前人研究发现,其疏肝解郁作用通过多成分、多途径、多靶点来实现,通过对神经递质、细胞因子、神经细胞损伤信号通路、神经内分泌、氧化应激等多重作用来诠释^[2]。现代医学的疾病种类繁多,这些看似没有关联、不同系统的疾病,在治疗时使用柴胡疏肝散均效果显著,充分体现出中医“异病同治”“治病求本”的思想。中药复方有效性的基础是方证对应,方证相应理论是辨证论治的核心内容,是临床取效的关键环节。经典方剂对应典型证候,经长期反复验证,临床疗效肯定,故应具有方证强关联性^[3]。柴胡疏肝散新的治疗领域和范围不断扩展,但其方证把握准确性、疗效和安全性尚需进一步明确;其复方作用机制尚不完全明确;目前对其研究以单方的理论研究为主,缺乏其配合针灸、推拿、按摩、拔罐、气功、食疗等多种治疗手段的多靶点、多层次、全方位的整体研究,及从微观角度把柴胡疏肝散与肝郁证有机相连的科学研究;缺乏大样本、规范化研究和临床前瞻性研究。

为进一步明确柴胡疏肝散的研究现状及其在肝郁证中的作用机制,笔者在对柴胡疏肝散进行文献梳理的基础上,系统阐述柴胡疏肝散的学术渊源、单味药药理、有效作用成分及作用机制,从心血管系统、神经精神系统、消化系统、生殖相关系统 4 个方面的临床研究进展进行归纳,对近年来已发表的柴胡疏肝散相关文献进行分析,梳理研究的现状和不足之处。针对目前存在的问题,为柴胡疏肝散研究提出解决方案,并为柴胡疏肝散的临床应用、新药研发开拓思路。

1 理论研究

1.1 方剂简析 汉代张仲景在《伤寒论》中创制的四逆散,现被视为疏肝法之首方,后世医家在四逆散基础上创制的柴胡疏肝散,为目前临床疏肝解郁的经典方和常用方。

《医学统旨》提出柴胡疏肝散:“治怒火伤肝,左胁作痛,血菀于上。”主要治疗肝火所致胁疼,以疏肝解郁、理气止痛为主要治疗大法。由四逆散加川芎、香附、陈皮而成,方剂组成中北柴胡解郁疏肝为君;香附疏肝理气,川芎理气活血,共为臣药;陈皮、枳壳行气导滞,芍药养血柔肝止痛,共为佐药;甘草和中缓急,调和诸药,为使药。其创立之初主要治疗胁疼等以肝气不舒为主要病机的疾病,主要症状有肋肋疼痛、寒热往来等。

1.2 文献研究 对中国知网 2008 年 1 月至 2018 年 12 月发表的关键词为“柴胡疏肝散”的 1 376 篇文献进行分析发现,柴胡疏肝散相关研究基本呈现逐步增长的趋势(表 1)。出现这种趋势的原因,一方面是受本方治疗范围不断扩大的影响,另一方面源于本方近年来研究热点在对抑郁症等精神类疾病的研究,此类疾病发病率呈上升趋势。从柴胡疏肝散相关论文高频词汇(表 2)中可以发现,除了一贯的研究热点消化系统疾病之外,抑郁症、忧郁症等疾病病均呈现出高频的现象。通过对高频关键词的分析发现,疏肝理气、肝气郁结、疏肝解郁、肝郁气滞等关键词也表现为高频率,可以印证柴胡疏肝散和肝郁具有强关联性。

表 1 发表学术论文数量的年度分布情况

Table 1 Annual distribution of number of academic papers published

年份	篇数	年份	篇数
2008	89	2014	128
2009	92	2015	134
2010	114	2016	136
2011	118	2017	161
2012	132	2018	145
2013	127		

表 2 柴胡疏肝散相关论文高频关键词(频数≥35)

Table 2 High-frequency keywords relating to papers of Chaihu Shugansan (frequency ≥ 35)

关键词	出现频数	关键词	出现频数
功能性消化不良	93	辨证论治	45
抑郁症	77	模型组	44
临床疗效	75	临床观察	43
忧郁症	64	中西医结合治疗	42
情感性精神病	64	中药治疗	40
疏肝理气	63	胆汁反流性胃炎	40
胃脘痛	59	肝郁气滞	40
肝气郁结	57	慢性浅表性胃炎	40
疏肝解郁	53	肝胃不和型	40
脾胃病	51	消化性溃疡	38
中西医结合疗法	50	慢性非萎缩性胃炎	37
脏腑兼病	48	和解剂	36
肝胃不和	46	慢性萎缩性胃炎	35
补气剂	45		

柴胡疏肝散文献研究报道不多,林丽云^[4]对 1979 至 2010 年发表在国内期刊上的柴胡疏肝散治疗慢性胃炎的临床研究文献进行质量评价与分析,结果显示柴胡疏肝散治疗慢性胃炎有效。陶莹莹^[5]对 2014 年以前发表的柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的相关文献进行 Meta 分析,研究结果显示柴胡

疏肝散联合西医常规治疗能有效地降低卒中后抑郁患者的汉密顿抑郁量表(HAMD)评分和神经功能缺损评分,提高日常生活活动能力量表指数评分。苏晓玉等^[6]对柴胡疏肝散相关的 303 篇文献研究进行 Meta 分析,显示柴胡疏肝散治疗功能性消化不良的总有效率明显优于西药对照组。

目前对柴胡疏肝散的文献研究多停留在本方对某一个疾病的治疗效果评价,虽有部分本方对肝郁证型的临床研究,但是缺乏系统性、大样本的研究。

2 药理研究

中药复方是按照方剂配伍的原则,分君、臣、佐、使对机体进行整体调节,注重的是中医的证,是多部位、多系统的联合有序的调节,充分体现了中药复方的多靶点作用^[7]。任鹏等^[8]认为柴胡疏肝散的主要有效成分有皂苷类、黄酮类、酚酸类及萜类成分,而皂苷类、黄酮类、酚酸类成分往往具有明显的抗氧化活性;SU 等^[9]鉴定出柴胡疏肝散的 33 种化学成分;邱新建^[10]定量分析了柴胡疏肝散汤剂中没食子酸等 16 种成分;王颖^[11]通过数据库查找到柴胡疏肝散 7 味中药化学成分共 670 个,认为采用 UFLC-MS 技术可以对柴胡疏肝散 17 种天然成分进行快速分离和测定,且测定结果准确可靠。柴胡疏肝散单味药化学成分的研究较多,其中单味药主要的活性成分及药理作用见表 3。

表 3 柴胡疏肝散组成药味的活性成分及其活性作用

Table 3 Active ingredients of Chaihu Shugansan and their pharmacological effect

来源	功效	主要活性成分	主要药理作用	参考文献
柴胡	疏散退热、升举阳气、疏肝解郁	三萜类化合物柴胡皂苷	解热、镇痛、抗炎、抗菌、抗肝损伤、抗肿瘤、抗抑郁	[12]
香附	疏肝解郁、调经止痛、理气调中	挥发油类、黄酮类、生物碱类	抗氧化、降血脂、降血糖及抗癌等	[13-14]
川芎	活血行气,祛风止痛	挥发油、酚酸类的阿魏酸、川芎嗪	心脑血管、中枢神经、泌尿、呼吸、消化等系统均具有多方面的药理活性	[15]
枳壳	理气宽中、行滞消胀	挥发油、黄酮、香豆素和生物碱	调节胃肠运动、降血脂、抗肿瘤、利胆排石	[16]
陈皮	理气健脾、燥湿化痰	挥发油、黄酮类	松弛气管平滑肌、抗菌	[17]
甘草	调和诸药、解毒、补虚、止咳润肺	甘草多糖、甘草次酸、甘草酸、甘草黄酮、甘草甜素	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	[18]
芍药	养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛,平抑肝阳	芍药苷	抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁、免疫调节和补血	[19]

3 柴胡疏肝散与肝郁证相关研究

3.1 肝郁证简述

肝郁证源于内经“五郁”概念的“木郁达之”,明代孙一奎在《医旨绪余》认为木郁与肝郁等同:“夫《内经》曰:木郁达之。木郁者,肝郁

也”,在其著作《赤水玄珠》中首次提出“肝郁”之名^[20]。1997 年,国家技术监督局发布了《中华人民共和国国家标准》,把该证的诸种异名规范为肝气郁结证或者肝郁(气滞)证,一般简称作肝郁证^[21]。

陈家旭等^[22]提出肝郁证临床证候诊断标准,①胸胁作胀或痛;②精神抑郁;③烦躁易怒;④口苦;⑤胸闷;⑥善太息;⑦脉弦,只要具备以上 7 项中的任意 4 项或 4 项以上,即可诊断为肝郁证。叶橘泉先生提出:“要保持和发展中医特色,必须宗法仲景六经分证、八纲辨证,有是证,用是方,方证相适应”^[23]。柴胡疏肝散与肝郁证的相关性不论是从实验还是从临床,都在不断得到证实。

3.2 柴胡疏肝散与肝郁证方证相应的临床研究

目前柴胡疏肝散临床治疗主要集中在以下 4 大方面,①心血管系统,文献报道柴胡疏肝散加减治疗原发性高血压肝气郁结证患者,可改善患者临床症状和体征,有效地控制血压,可降低血液黏稠度水平^[24-26]。②神经系统,文献报道柴胡疏肝散治疗肝郁型失眠、卒中后抑郁效果显著^[27-28]。③消化系统,文献报道柴胡疏肝散对慢性萎缩性胃炎、胆石性胆囊炎、功能性消化不良、消化性溃疡、肝纤维化等,效果显著^[29-33]。④生殖相关,文献报道柴胡疏肝散治疗围绝经期诸证、阳痿、乳腺增生,疗效显著^[34-36]。从柴胡疏肝散的临床研究现状可知,此方的运用领域虽广,但其治疗疾病时,并不对某系统疾病发病的全过程进行无差别化的治疗,更多的是针对肝郁证这一证型进行有效干预。由此说明,柴胡疏肝散方证是对疾病发展过程中某一个阶段的证候群、病势的一种综合反映。

3.3 柴胡疏肝散与肝郁证方证相应的实验机制研究

柴胡疏肝散的实验研究较多,部分研究者有针对性地制备肝郁证动物模型后,以本方进行干预,取得良好的效果。陈淑娇等^[37]研究发现围绝经期综合征(PPS)大鼠肝郁证与海马区 Ca^{2+}/Ca MK II 通路有密切关系,与海马环磷酸腺苷(cAMP)/ Ca^{2+} 通路调节神经传导的基因表达变化有关系,经柴胡疏肝散治疗后,Ca MK II 表达下降。田新红等^[38]研究发现柴胡疏肝散有明显的抗肝纤维化作用,其机制可能与柴胡疏肝散经转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导通路抑制肝星状细胞(HSC)活化,使 HSC 低表达基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1),高表达基质金属蛋白酶(MMP)-9 从而促进基质降解有关。杜雅薇等^[39]研究发现柴胡疏肝散具有抗肝郁作用,其机制可能与通过上调肝郁大鼠海马 CA3, DG 区细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2),磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)信号通路的活动而起到保护受损神经元,改善大脑功能,缓解肝郁症状的作用。范大华等^[40]

研究发现柴胡疏肝散很可能通过影响肝郁证模型海马神经元的重塑性及磷酸化 cAMP 应答元件结合蛋白(p-CREB)等相关因子表达,从而达到抗抑郁效果。杨宗纯等^[41]从神经-内分泌-免疫网络的角度,比较观察了柴胡疏肝散对束缚肝郁证大鼠的影响,结果显示其对模型大鼠脑单胺类递质和血清免疫因子均有调节作用,作用机制涉及对神经-内分泌-免疫网络中多组指标的改善,并提出辨证论治中疏肝方与肝郁证相关的经验正在获得来自于系统病理生理学和分子生物学证据的支持。柴胡疏肝散调节肝郁证状态下凝血功能异常的分子机制,也为肝郁证与柴胡疏肝散相关(方证相关)提供了一定的医学生物学证据^[42]。

总而言之,柴胡疏肝散疏肝解郁作用通过多成分、多途径、多靶点来实现,通过对神经递质、细胞因子、神经细胞损伤信号通路、神经内分泌、氧化应激等多重作用来诠释^[2]。神经递质,通过上调抑郁模型大鼠海马内 5-羟色胺(5-HT)和 5-HT 受体(5-HT1A)含量起到抗抑郁效果^[43]。细胞因子,通过上调大鼠海马、杏仁核和额叶组织内的脑源性神经营养因子(BDNF)和络氨酸激酶受体 B 改善大鼠抑郁样行为^[44];通过降低白细胞介素(IL)-6, IL-1 β , 肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,联合氟西汀对产后抑郁患者有良好的治疗作用^[45]。信号通路,通过调节 PRL 中枢调节及 T 细胞 PRL/两面神激酶(JAK)/信号传导及转录激活因子(STAT)信号通路改善慢性应激肝郁证神经内分泌免疫功能异常^[46]。神经内分泌,通过调节肝郁大鼠血液促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇(CORT)的水平,对 HPA 轴产生抑制作用发挥抗肝郁作用^[47]。氧化应激,通过主要有效成分橙皮苷,新橙皮苷和芸香柚皮苷在治疗抑郁症中发挥调控作用^[48];通过升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低丙二醛(MDA)的含量,减轻猪血清所致免疫性肝损伤大鼠肝脏损伤^[49]。柴胡疏肝散相关的机制研究可以印证其与肝郁证的“方证对应”关系。

4 反思与展望

笔者经查阅相关资料,尚未发现有柴胡疏肝散不良反应的明确报告,但是作为本方君药的柴胡相关不良事件屡屡出现。2018 年 5 月,国家药品监督管理局公布《国家药品监督管理局关于修订柴胡注射液说明书的公告(2018 年第 26 号)》,其中一项修订是在说明书“禁忌”项下加上了“儿童禁用”的要求。再回顾日本 20 世纪发生的小柴胡汤颗粒剂剂

所导致间质性肺炎事件,广大中医药工作者深刻认识到,中医药在临床使用过程中尚需谨慎。即使是经典名方在使用过程中除了讲究剂型、疗程之外,最重要的还是在于精准的辨证论治。虽然柴胡疏肝散临床使用未见不良反应事件的明确报道,但是因其在临床广泛治疗众多疾病,对于其方证的把握务需要准确,只有这样才能保证其疗效和安全性,从而逐步扩大本方新的治疗领域和范围。

目前柴胡疏肝散的研究尚存在一定的问题,①单一药效成分的药理研究特别是其重点作用靶点的研究是探讨本方证的药理基础,但总体药效非其中某单一药效成分所能取代。单味药与精准配伍后的复方相较,如何更好达到相应的预期效果,其作用机制尚不明朗,有待进一步发掘。②与柴胡疏肝散关联的神经、内分泌、免疫 3 大系统不仅各自具有复杂的生物分子网络、自身调节和自我反馈功能,而且彼此之间借助于神经递质、细胞因子和内分泌激素等联结成更复杂、更庞大的网络,在更高层次上相互作用、制约^[50]。目前实验研究虽然已经从相关神经递质、免疫因子、蛋白等生理病理指标等多重层面进行探讨,但其机制不明,且各种层面之间的关联性并不确切,缺乏整体性、科学性的客观支撑。③中医研究方面多停留在对其组方的中医基础理论探讨,临床研究多着眼于一个疾病或者是某个系统的疾病,未进行大样本、规范化研究,且缺乏临床前瞻性研究。

西药采用的是单靶点拮抗性治疗模式,对单靶点疾病的治疗具有明显的优势,但在多靶点、多因素疾病治疗方面却存在短板,而中医不仅有君、臣、佐、使配伍的中药方剂,还可配合针灸、推拿、按摩、拔罐、气功、食疗等多种治疗手段,这种多靶点、多层次、全方位的整体性调节方式更应挖掘推广^[51]。柴胡疏肝散进一步的研究可以在大样本、规范化、临床及实验互相印证方面进行有益探索;结合蛋白质组学研究技术、网络药理学、中药超分子理论^[52]等领域,从微观角度把柴胡疏肝散与肝郁证有机相连,将中医学、代谢组学、蛋白质组学、基因组学等多学科综合起来研究,以阐明柴胡疏肝散方药、证候、治法及其作用机制。

[参考文献]

[1] 曾梅艳,陈新怡,宋厚盼,等. 柴胡疏肝散联用常规西药治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019,

doi:21.1128.R.20190527.1154.010.

[2] 周瑾,黄菲,吴晓俊. 柴胡疏肝散抗抑郁化学成分和药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2):174-179.

[3] 张晓雨,杨欣宇,张琴,等. 方证相应理论的系统生物学研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(6):1335-1337.

[4] 林丽云. 柴胡疏肝散治疗慢性胃炎的系统评价[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.

[5] 陶莹莹. 柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁疗效的随机对照试验的 Meta 分析[D]. 大连:大连医科大学, 2015.

[6] 苏晓玉,陈勇毅. 柴胡疏肝散治疗功能性消化不良 Meta 分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(4):384-386.

[7] 戎志斌,李映红,许蕴,等. 柴胡疏肝散含药血清对 NG108-15 神经元多靶点干预的物化研究[J]. 中国中医药科技, 2013, 20(1):51-53.

[8] 任鹏,王林林,许飞虹,等. 柴胡疏肝散醇提物的抗氧化活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10):161-164.

[9] SU Z H, ZOU G A, Preiss A, et al. Online identification of the antioxidant constituents of traditional Chinese medicine formula Chaihu-Shu-Gan-San by LC-LTQ-orbitrap mass spectrometry and microplate spectrophotometer[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53(3):454-461.

[10] 邱新建. 柴胡疏肝散促胃肠动力成分的药效学和药物代谢动力学研究[D]. 长沙:中南大学, 2011.

[11] 王颖. 柴胡疏肝散对 APP/PS1 AD 小鼠的治疗作用和靶分子网络探究[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.

[12] 辛国,赵昕彤,黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(10):109-113.

[13] 李英霞,侯立静,严军,等. 近 5 年国内外香附化学成分及药理作用研究新进展[J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(2):80-83.

[14] 陈志坚,胡璇,刘国道. 香附的化学成分及药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(36):113-115.

[15] 张翠英,章洪,戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10):2264-2266.

[16] 李陈雪,杨玉赫,冷德生,等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2):158-161.

[17] 赵秀玲. 陈皮生理活性成分研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 34(12):376-381.

[18] 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.

[19] 冯伟科,郭平. 芍药苷药理作用研究进展[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(1):105-108.

- [20] 贺立娟. 柴胡疏肝散对肝气郁结证模型大鼠脑局部葡萄糖代谢及多巴胺 2 型受体干预机制的 MicroPET/CT 研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [21] 陈青红, 陈家旭, 王晓红. 肝郁源流及其相关问题探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(1): 12-14.
- [22] 陈家旭, 陈青红, 徐洪雁, 等. 肝郁证候宏观辨证标准的文献计量学研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 1-4.
- [23] 马永华. 中医临床家叶橘泉 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 193.
- [24] 潘青腾. 柴胡疏肝散加减治疗原发性高血压肝气郁结证的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [25] 张昭华, 庞敏. 柴胡疏肝散治疗心血瘀阻型胸痹心痛的临床效果分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(11): 228.
- [26] 黄浪浪, 邱丽珍, 刘中勇. 柴胡疏肝散加减治疗冠心病心绞痛的应用 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017, 1(4): 162.
- [27] 杨德富, 曹理璞. 柴胡疏肝散加味治疗肝郁型失眠临床观察 [J]. 西部中医药, 2015, 28(11): 82-84.
- [28] 刘朝阳. 柴胡疏肝散加减联合阿米替林治疗抑郁症的疗效分析及安全性评价 [J]. 四川中医, 2015, 33(7): 81-83.
- [29] 张辉. 柴胡疏肝散加减治疗慢性萎缩性胃炎肝气犯胃证临床观察 [J]. 山西中医, 2018, 34(5): 15-16.
- [30] 韩国栋. 柴胡疏肝散联合西药治疗急性结石性胆囊炎(肝气郁滞)随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(10): 46-49.
- [31] 范才波, 谢志翔, 陈斌, 等. 柴胡疏肝散与胃动力治疗仪联合治疗对功能性消化不良胃肠激素的影响 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(22): 3336-3338, 3341.
- [32] 魏祥臣. 柴胡疏肝散加味治疗消化性溃疡 96 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(7): 534.
- [33] 赵鹏飞, 刘绍能. 柴胡疏肝散加减治疗气滞血瘀型肝纤维化疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2017, 47(7): 73-74.
- [34] 李红, 陈莹, 吕绍光, 等. 柴胡疏肝散干预围绝经期气郁体质妇女 35 例临床观察 [J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(6): 4-6.
- [35] 朱延哲, 谢轶哲, 孙盈. 柴胡疏肝散合金匱肾气丸治疗肝郁肾虚型阳痿 [J]. 光明中医, 2018, 33(2): 184-186.
- [36] 叶丹. 柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗肝郁气滞型乳腺增生症的效果评价 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(32): 97-99.
- [37] 陈淑娇, 丁珊珊, 廖凌虹, 等. 柴胡疏肝散对围绝经期综合证肝郁证大鼠海马 cAMP/Ca²⁺ 信号通路上相关基因影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1464-1469.
- [38] 田新红, 王琦, 尚立芝, 等. 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /p38MAPK 信号通路的作用及相关性研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1): 62-65.
- [39] 杜薇薇, 王玉来, 尹岭, 等. 柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠脑海马 ERK 及其磷酸化的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1367-1369, 1455-1456.
- [40] 范大华, 孙宁宇, 吴正治, 等. 柴胡疏肝散调控抑郁证肝郁证模型海马神经可塑性分子机制的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(9): 1190-1193, 1206.
- [41] 杨宗纯, 谢鸣. 基于肝郁证研究对中医证候现代内涵探查的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 2853-2858.
- [42] 岳晨. 基于“方证相关”探查肝郁证模型大鼠的血液流变状态及柴胡疏肝散的干预作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [43] 刘英, 徐爱军, 田艳霞, 等. 柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马 5-HT 及 5-HT_{1A} 表达的影响 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2013, 29(5): 65-67, 70.
- [44] 邓颖, 张春虎, 张海男, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1373-1378.
- [45] 赵岳, 李永祥, 凌铿, 等. 柴胡疏肝散联合氟西汀对产后抑郁症患者 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的影响及其疗效 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 127-129.
- [46] 李聪. 肝郁证模型大鼠高泌乳素及神经-内分泌-免疫机制和相关方药的作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [47] 杜薇薇, 王玉来, 尹岭, 等. 柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠行为学及血液 ACTH、CORT 的影响 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2010, 17(2): 1-3.
- [48] 吴金霞, 贾红梅, 于猛, 等. 柴胡疏肝散体外抗氧化活性成分与调控抑郁症相关酶的关联性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 74-80.
- [49] 孙丽霞, 周玲玲, 袁冬平, 等. 柴胡疏肝散对大鼠免疫性肝损伤的防治作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5): 628-630.
- [50] 张喆, 赵静洁, 王永志, 等. 柴胡疏肝散药理作用及机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(9): 128-131.
- [51] 毛妍, 梁慧慧, 朱俊平, 等. 真武汤的方证解析与现代研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfx.20191823.
- [52] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 基于超分子理论探索古代经典名方的质量控制模式 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 161-166.

[责任编辑 张丰丰]