

药对枳实-白芍配伍比例对肝郁脾虚型肠易激综合征大鼠的药效学研究

叶晓梅¹, 王东明¹, 袁康瑞¹, 刘小柳², 吴都督¹, 陈 稚^{1*} (1. 广东医科大学药学院, 广东东莞 523808; 2. 广东省深圳市罗湖区人民医院医学检验科, 广东深圳 518001)

摘要: **目的** 研究枳实-白芍药对的最佳配伍比例及其对肝郁脾虚型肠易激综合征(IBS)大鼠的疗效。**方法** 建立肝郁脾虚型IBS大鼠模型, 分别用不同配比(1:1、1:2、2:1)枳实-白芍提取物灌胃, 每天1次, 连续1周; 分别用腹部回缩反射、旷场实验、醋酸诱发的扭体反应评价内脏敏感性、抗抑郁作用、镇痛效果。**结果** 1:1、2:1枳实-白芍组明显降低内脏敏感性($P<0.01$ 或 0.05)。1:1、2:1枳实-白芍组抗抑郁作用较好, 特别是1:1组($P<0.05$)。1:1枳实-白芍组的镇痛效果明显优于1:2、2:1组($P<0.01$)。**结论** 1:1枳实-白芍配伍可降低IBS大鼠内脏敏感性, 具有较好的抗抑郁作用及镇痛作用。

关键词: 肠易激综合征; 枳实; 白芍; 药对

中图分类号: R 285.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)06-0619-05

Pharmacodynamics of Zhishi-Baishao pair in rats with spleen deficiency-type irritable bowel syndrome

YE Xiao-mei¹, WANG Dong-ming¹, YUAN Kang-ru¹, LIU Xiao-liu², WU Du-du¹, CHEN Zhi^{1*} (1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Medical Laboratory of Luohu People's Hospital, Shenzhen 518001, China)

Abstract: **Objective** To study exploring the optimum compatibility ratio and efficacy of Zhishi-Baishao pair in rats with spleen deficiency-type irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** The rat models with spleen deficiency-type IBS were established, and then received intragastric administration of extracts from different ratios (1:1, 1:2, and 2:1) of Zhishi-Baishao pair once daily for 7 days. Visceral sensitivity and antidepressant and analgesic effects were respectively evaluated by abdominal withdrawal reflex, open field test and acetic acid-induced torsion reaction. **Results** Visceral sensitivity and depression were obviously decreased after treatment with 1:1 and 2:1 ratios of Zhishi-Baishao pair, especially in 1:1 ratio for antidepressant effect ($P<0.01$ or 0.05). Analgesic effect was higher in 1:1 ratio of Zhishi-Baishao pair than in 1:2 and 2:1 ratios ($P<0.01$). **Conclusion** The 1:1 ratio of Zhishi-Baishao pair can ameliorate the visceral sensitivity, depression and pain in rats with spleen deficiency-type IBS.

Key words: irritable bowel syndrome; Zhishi; Baishao; herb pair

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一类临床上常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病, 以反复腹痛、腹部不适及排便习惯改变为特征, 常伴有抑郁、焦虑等症状^[1-2]。该病在全世界的患病率为1%~20%, 严重影响患者的生活质量, 造成了沉重的医疗负担^[3]。IBS发病机制尚未明了, 其发病原因可能与内脏高敏感性、精神心理障碍、脑肠轴互

动异常、肠道屏障受损、菌群失调、免疫异常等因素有关^[4-7]。

目前对于该病临床上并无特效药, 通常采用匹维溴铵片、比沙可啶、洛哌丁胺、低剂量阿米替林等进行对症治疗, 但结果差强人意^[8-9]。因此, 需要进一步研究有效治疗IBS的潜在新疗法。

中医上认为肠易激综合征与肝脾肾功能失调有

基金项目: 广东省自然科学基金(No.2017A030310666、No.2018A030307003), 广东医科大学南海海洋生物医药资源研发公共服务平台开放式基金项目(No.2HC18013、No.2HC18016), 东莞市社会发展项目(No.2015108101014), 广东大学生科技自主创新培养专项资金(攀登专项基金项目(No.pdjh0228), 广东省医学科技发展基金(No.A2016355)

收稿日期: 2019-06-30; **修订日期:** 2019-09-26

作者简介: 叶晓梅(1996-), 女, 在读硕士研究生

通信作者: 陈 稚(1979-), 女, 博士, 副教授, E-mail: Wududuudd@126.com

关,属于“郁证”“腹痛”“便秘”和“泄泻”等范畴,应以调和肝脾、疏肝解郁为主要治疗原则^[10]。枳芍散出自《金匱要略》,枳实归脾、胃经,行气滞,泻满除烦;白芍归肝经,疏肝止痛;两者配伍,可调和肝脾,兼顾气血,既去腹痛,又除烦满。研究表明,枳实白芍配伍,对产后腹痛、急性脘腹痛等肠道疾病具有治疗作用,且两者配伍比例不同,表现不同的药效^[11-13]。而对于枳实芍药对治疗肠易激综合征尚未见文献报道。

本研究采用乙酸灌肠、夹尾激怒加束缚应激的方法复制了肝郁脾虚型IBS大鼠模型,观察了不同配比的枳实-白芍对IBS大鼠内脏敏感性、抗抑郁作用以及对镇痛作用的影响,并筛选了枳实-白芍药对治疗肝郁脾虚型IBS的最佳配伍比例。为枳实-白芍药对治疗肝郁脾虚型肠易激综合征的合理性和科学性提供实验支持,并对其临床应用提供参考与指导。

1 材料和方法

1.1 药材与试剂

枳实(产地江西新干,批号110220),白芍(产地安徽,批号YPA2B0001),均从广州致信中药饮片有限公司购买。

匹维溴铵片(法国Abbott Products SAS公司,批号624757)、阿司匹林片(江苏恩华药业股份有限公司,批号20120206)、氯化钠注射液(国药集团荣生制药有限公司,批号12120342)、乙酸(天津市四友精细化工品有限公司,批号130742)

1.2 实验动物

SPF级SD种大鼠,雌雄各半,身体质量200~220 g,动物许可证号:SCXK(粤)2008-0002;SPF级KM种小鼠,雌雄各半,身体质量18~22 g,动物许可证号:SCXK(粤)1032018。以上动物均由广州中医药大学实验动物中心提供。

1.3 实验仪器

Sartorius LIBROR AEG-220电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司)、导尿管(广州文瑞医疗器材有限公司)、压力表(北京医疗设备厂)。

1.4 实验方法

1.4.1 建立肝郁脾虚型IBS动物模型 将48只SPF级SD大鼠随机分成8组,每组6只,分别为正常组、IBS模型组、阳性组(匹维溴铵组)、白芍组、枳实组、枳实-白芍1:1组,枳实-白芍1:2组,枳实-白芍2:1组。分笼适应性饲养1周,正常组以普通饲料喂养,其他大鼠采用乙酸灌肠、夹尾激怒和束缚应激

的方法造模3周,以制备肝郁脾虚型IBS模型。依据文献^[14-16]对模型进行评价。

1.4.2 制备药物 设计枳实-白芍1:1、1:2、2:1(质量比,下同)3个不同配比组^[13],称量药物溶于6倍体积的蒸馏水;武火加热至沸腾并持续沸腾30 min,趁热过滤;滤液烘干至质量恒定,即得干浸膏,计算煎出率。使用蒸馏水配制2.5 g/L的匹维溴铵溶液和30 g/L的阿司匹林溶液作为阳性组用药。

1.4.3 分组给药 正常组模型组均以生理盐水灌胃;阳性组:匹维溴铵溶液(0.025 g/kg)或阿司匹林溶液(0.3 g/kg)灌胃;药物组:灌胃剂量为6 g/kg(生药量,其中镇痛实验剂量为9 g/kg),每天给药1次,连续7 d(镇痛实验每天给药1次,连续3 d)。

1.4.4 腹部回缩反射实验 末次给药后60 min,待大鼠麻醉后,将扩张球囊插入结直肠内(深度约为5 cm),固定大鼠尾巴的根部,待其稳定后,将其置于能限制其肢体运动而不影响呼吸的透明束缚器内。30 min后,分别施加20、40、60、80 mmHg的分级压力,每级压力维持20 s,施压间隔为5 min,重复3次。响应AWR评分标准参照Al-Chaer^[17]方法。

1.4.5 旷场实验 旷场实验箱规格为80 cm×80 cm×50 cm,内分为等面积的25个方格,正中格上方安置摄像头。实验环境安静,室内亮度与动物房夜间亮度一致,实验均在早上9:00开始以减少生物节律的影响。将大鼠先置于测试室10 min以适应环境,将大鼠轻放入实验箱正中,并记录大鼠3 min内的活动。旷场实验总得分为水平得分和垂直得分之和。水平得分为大鼠越过的方格数(四爪均进入),垂直得分为直立次数。旷场实验总得分反应了大鼠的兴奋程度。另外,还需记录中央格停留时间和修饰次数如前肢理毛、抓痒、洗脸以及舔足等。每次实验结束彻底清扫旷场箱。得分基于2人的观察结果的平均值。

1.4.6 镇痛实验 分组如上,KM种小鼠实验前禁食12 h,末次给药30 min后,腹腔注射0.6%乙酸溶液0.1 mL/10 g,记录各小鼠20 min内扭体反应次数,并计算其抑制率。扭体反应抑制率的计算公式为:

$$\frac{(\text{空白对照组扭体次数} - \text{给药组扭体次数})}{\text{空白对照组扭体次数}} \times 100\%$$

1.5 统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件进行分析,采用单因素方差分析,如方差齐性选用LSD分析方法,如方差不齐选用Dunnnett's T3分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 枳实、白芍及其不同比例对模型大鼠肠道敏感性的实验结果

以动物腹部回缩反射(AWR)来评价动物的内脏敏感性^[18]。由表1可见,模型组在不同的扩张压力下AWR评分均明显比正常组高,内脏敏感性均明显升高($P<0.01$ 或 0.05);与模型组比较,白芍组、枳实组和枳实-白芍1:2组内脏敏感性降低,但高于阳性组;枳实-白芍1:1、枳实-白芍2:1组能明显降低内脏敏感性($P<0.01$ 或 0.05),且作用与阳性组相当。

2.2 枳实、白芍及其不同配伍比例对模型大鼠旷场行为学的影响结果

由表2可见,与正常组比较,模型组大鼠的总行为次数明显减少($P<0.01$),中央区域停留时间明显增加($P<0.05$),与中医所说的“肝郁”相符。给药后,各给药组均能不同程度地改善抑郁状态。其中白芍

组总行为次数得分最高,中央区域停留时间最短,抗抑郁作用最好,可能是由于白芍柔肝止痛作用的原因。而在枳实-白芍药对的不同配比中,枳实-白芍1:1组和枳实-白芍1:2组中央区域停留时间较短,表明其抗抑郁作用较好,尤其以枳实-白芍1:1组最好。另一方面,各组大鼠的修饰次数差异不大。

2.3 枳实、白芍及其不同配伍比例对模型小鼠镇痛的影响研究

由表3可见,与正常组比较,除枳实组对醋酸诱发的小鼠扭体次数无明显作用外,其余各组均能明显减少小鼠的扭体次数($P<0.01$ 或 0.05)。而白芍组和枳实-白芍1:1组对醋酸诱发的小鼠疼痛有显著的抑制作用,特别是枳实-白芍1:1组与阿司匹林组的抑制率接近,与枳实-白芍2:1组、枳实-白芍1:2组比较差异有统计学意义($P<0.01$),表明在枳实-白芍不同配比组中,枳实-白芍1:1组抑制小鼠的痉挛疼痛作用最强。

表1 对IBS模型大鼠在不同压力下的AWR评分比较

($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g/kg)	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
正常组	-	0.41±0.49 ^d	0.68±0.61 ^c	1.97±0.96 ^d	2.78±0.98 ^c
模型组	-	1.59±1.05 ^b	2.65±1.02 ^a	3.45±1.12 ^d	4.01±0.17 ^a
匹维溴铵组	0.25	0.51±0.21 ^d	0.79±0.31 ^c	2.06±0.72 ^d	3.01±0.32 ^d
白芍组	6	1.23±0.74	2.06±0.63 ^b	2.85±0.51	3.53±0.52
枳实组	6	0.72±0.62 ^d	1.85±0.78 ^b	2.71±0.46	3.61±0.49
枳实-白芍1:1组	6	0.44±0.33 ^d	1.45±0.31 ^d	1.81±0.55 ^c	2.65±0.71 ^c
枳实-白芍2:1组	6	0.34±0.35 ^d	1.53±0.65 ^d	2.01±0.52 ^d	2.73±0.42 ^c
枳实-白芍1:2组	6	0.67±0.39 ^d	1.81±0.53 ^b	2.11±0.50 ^d	3.27±0.59

与正常组相比: ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与模型组相比: ^c $P<0.01$, ^d $P<0.05$

表2 对IBS模型大鼠旷场行为的影响

($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g/kg)	总行为次数	修饰次数	中央区域停留时间/s
正常组	-	67.78±19.15 ^c	4.15±1.82	1.01±0.83 ^d
模型组	-	25.98±10.01 ^a	3.34±1.31	20.56±15.01 ^b
匹维溴铵组	0.25	57.71±36.14 ^d	4.23±2.84	37.05±26.07 ^a
白芍组	6	45.52±10.03	3.54±1.91	1.41±1.01 ^d
枳实组	6	36.93±8.56 ^b	2.05±1.87	29.05±13.38 ^a
枳实-白芍1:1组	6	37.35±11.83	3.15±2.01	3.09±2.45 ^{df}
枳实-白芍2:1组	6	31.00±10.59 ^a	3.40±1.96	21.59±4.08 ^{bc}
枳实-白芍1:2组	6	43.10±3.95	4.03±3.21	4.51±2.56 ^{df}

与正常组相比: ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与模型组相比: ^c $P<0.01$, ^d $P<0.05$; 枳实-白芍不同配比组中,与枳实-白芍1:1组相比: ^e $P<0.05$; 与枳实-白芍2:1组相比: ^f $P<0.05$

表3 对小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g/kg)	扭体反应次数	抑制率/%
正常组	-	61.10±8.31 ^c	-
阿司匹林组	0.3	25.30±4.65 ^a	58.59
白芍组	9	32.20±6.99 ^a	47.29
枳实组	9	59.90±9.07 ^c	1.96
枳实-白芍1:1组	9	27.70±7.90 ^{ac}	54.66
枳实-白芍2:1组	9	48.80±7.91 ^{bcd}	20.13
枳实-白芍1:2组	9	42.70±6.74 ^{acd}	30.11

与正常组相比: ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与阿司匹林组相比: ^c $P<0.01$; 枳实-白芍不同配比组中, 与枳实-白芍1:1组相比: ^d $P<0.01$, 与枳实-白芍2:1组相比: ^e $P<0.01$

3 讨论

肝郁脾虚型IBS大鼠模型是一种以腹痛、腹泻为主要特征, 具有“肝郁脾虚证”的非器质性疾病模型。肝郁脾虚型IBS大鼠模型有多种造模方法, 如母婴分离、乙酸刺激加束缚应激法; 乙酸灌肠加夹尾刺激法; 饥饿失常、番泻叶灌胃加强迫游泳法; 新生母子分离、慢性束缚加番泻叶灌胃法等; 然而到目前为止还没有公认的理想造模方法。本研究采用乙酸灌肠、夹尾激怒加束缚应激的方法来制备肝郁脾虚型IBS大鼠模型。肠道灌注乙酸能模拟IBS腹痛及排便异常症状; 夹尾激怒和束缚应激不仅可以造成内脏高压性, 也是模拟“肝郁脾虚证”最常采用的方法之一, 符合“肝郁久犯脾, 可导致脾虚”的情志致病理论。采用乙酸灌肠、夹尾激怒加束缚应激的方法建立的肝郁脾虚型IBS大鼠模型, 表现出高内脏敏感性、抑郁和肝郁脾虚等多种特征, 能很好地复制肝郁脾虚型IBS的临床症状^[19-22]。

本研究建立了肝郁脾虚型IBS大鼠模型, 可从以下3个方面进行评价。(1)行为学评价: 造模期间, 模型组较空白组淡漠, 扎堆, 嗜睡; 毛发蓬乱, 大便稀, 肛门周围脏; 纳呆少食, 身体质量下降。(2)IBS病的评价: 内脏高敏感是造成腹部症状的主要原因, 内脏敏感性增加是肝郁脾虚型IBS大鼠模型是否成功建立的关键指标。而模型组大鼠动物腹部回缩反射评分增加, 表明其内脏敏感性增加。(3)肝郁脾虚证的评价: 采用旷场行为学指标评价肝郁脾虚证的建立, 模型组大鼠的旷场总行为次数和修饰次数均明显减少, 表现出抑郁状态。从结果可见, 模型大鼠具有肝郁脾虚和抑郁等中医症候, 本实验造模成功。

枳芍散由枳实芍药二味组成, 枳实通气消食,

可治气滞之胀痛; 芍药补脾养肝, 可治虚性腹痛; 二者配伍, 可走可守, 攻补兼施。据报道, 枳实具有调节胃肠蠕动、中枢镇痛等作用; 芍药具有保肝、镇痛、抗抑郁等作用^[23]。本研究发现, 枳实-白芍药对肝郁脾虚型IBS模型大鼠有较好的治疗作用, 药效学评价如下: (1)枳芍药对组AWR评分降低, 能够改善模型大鼠的肠道敏感性; (2)增加模型大鼠的自发行行为, 产生抗抑郁作用; (3)对醋酸等化学因素导致的疼痛具有抑制作用。同时发现枳实-白芍药对能协同增强其治疗肝郁脾虚型IBS模型大鼠的作用, 且枳实-白芍1:1为最佳的药效配伍比例, 这也和古方枳芍散(来源于《金匱要略》)中的比例吻合, 为发挥枳实-白芍药对治疗肝郁脾虚型IBS的疗效及其临床应用提供科学依据。

参考文献:

- [1] 周峰. 腹泻型肠易激综合症的中医药治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(3): 147-150.
- [2] 史海霞, 董永丽, 杨俭勤, 等. 温肾健脾法对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏敏感性和旷场实验的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 207-210.
- [3] SAYUK G S, GYAWALI C P. Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options[J]. Am J Med, 2015, 128(8): 817-827.
- [4] 叶娟娟, 赵梦. 固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗IBS-D疗效及对患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(5): 293-297.
- [5] 张科, 曹蕊芸, 诸孟娟, 等. 腹泻型肠易激综合征中医证型与焦虑、抑郁状态的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 89-91.
- [6] 林永良, 阮伟清, 林英卓, 等. IBS-D患者精神心理状况、肠道屏障功能及内脏敏感性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(3): 289-292.
- [7] 李浩, 周颖, 李镇, 等. 脐灸疗法治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证30例临床观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(23): 203.
- [8] 冯建华, 王秋萍. 匹维溴铵联合益生菌治疗肠易激综合征疗效探讨[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 82-83.
- [9] FARMER A D, RUFFLE J K. Irritable bowel syndrome[J]. Medicine, 2019, 47(6): 350-353.
- [10] 吕瑞民, 姜川. 升阳益胃汤治疗肝郁脾虚型肠易激综合征合并情志问题验案举隅[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(7): 677-680.
- [11] 王倩, 曲夷. 经方中枳实配伍应用规律探析[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 374-378.

(下转第626页)

目前市面鲜见专用于细胞培养,使生长液呈“十”字轨迹运动的摇床。本文为进一步开发相关的细胞培养专用摇床提供了依据。当然,要让“十”字轨迹运动摇床适用不同的培养皿、板或瓶,还需要进行大量的实验研究,才能得出频率、振幅和时间等科学有效的数字化参数。

参考文献:

[1] SATO Y, YAMADA T, HIROYAMA T, et al. A robust culture method for maintaining tumorigenic cancer stem cells in the hepatocellular carcinoma cell line Li-7[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1644-1652.

[2] KINO J, ICHINOHE N, ISHII M, et al. Isolation and expansion of rat hepatocytic progenitor cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1905: 29-41.

[3] TONE H, YOSHIOKA S, AKIYAMA H, et al. Embryoid body-explant outgrowth cultivation from induced pluripotent stem cells in an automated closed platform[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7098987.

[4] TEIXEIRA G Q, BARRIAS C C, LOURENCO A H, et al. A multi-compartment holder for spinner flasks improves expansion and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in three-dimensional scaffolds[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2014; 20 (12): 984-993.

[5] KIM J, MA T. Bioreactor strategy in bone tissue engineering: pre-culture and osteogenic differentiation under two flow configurations[J]. *Tissue Eng*, 2012, 18(21-22): 2354-2364.

[6] 严广号. 上海智城发布全新一代精密细胞培养智能摇床[J]. *机电信息*, 2016, 29(10): 60.



(上接第622页)

[12] 杨雪峰. 枳实芍药散在急性脘腹痛中的应用[J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(9): 891-892.

[13] 宋永刚. 枳实芍药药对的源流及功用初探[J]. *时珍国医药*, 2009, 20(7): 1713-1715.

[14] 石君杰, 戴玉英, 王海云, 等. 慢性束缚及夹尾刺激致大鼠肠易激综合征模型的建立及其内脏敏感性评价[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2008, 16(2): 85-89.

[15] 吕恩基, 高志雄, 王威. 成年大鼠肠易激综合征模型建立的新方法[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(9): 184-185.

[16] 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 等. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(6): 394-400.

[17] AL-CHAER E D, KAWASAKI M, PASRICHA P J. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1276-1285.

[18] 诸琦, 王静, 赖华梅, 等. 中药肠吉安对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠的作用及其机制[J]. *中国中西医结合杂*

志, 2008, 28(9): 813-817.

[19] 任培培, 汪龙德, 刘俊宏, 等. 腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的研究方法[J]. *中医研究*, 2019, 32(6): 49-52.

[20] 周云, 梁万年, 唐春萍, 等. 肠乐胶囊对肝郁脾虚型肠易激综合征模型大鼠的影响[J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(1): 70-74.

[21] 刘媛, 唐洪梅, 钟如帆, 等. 健脾通腑颗粒对肝郁脾虚型便秘型肠易激综合征大鼠模型的作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2870-2874.

[22] 李燕舞, 巫燕莉, 王汝俊, 等. 肠易激综合征内脏高敏大鼠模型的建立及动态评估[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5): 229-231.

[23] 王博龙, 刘志强. 枳实芍药散“成分-靶点-通路”的网络药理学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(5): 586-594.