

HPLC-DAD 法测定八味茵术颗粒剂中 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的含量

陆麟 王卓君 戈大春 钱浩良

(江苏省苏州市吴中人民医院药剂科,苏州,215128)

摘要 目的:探讨八味茵术颗粒剂中 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的含量测定方法。方法:选取 DIKMA Diamonsil C₁₈(2) 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),柱温 30℃,DAD 检测(200~400 nm);6,7-二甲氧基香豆素的检测波长为 340 nm,白术内酯Ⅲ的检测波长为 220 nm,白术内酯Ⅰ的检测波长为 275 nm。进样量为 5 μL,流动相为水(A)-乙腈(B)梯度洗脱,流速为 1 mL/min。结果:6,7-二甲氧基香豆素在 0.1~100.0 μg/mL 范围内线性关系良好($R^2=1.0000$)、白术内酯Ⅲ在 0.1~100.0 μg/mL 范围内线性关系良好($R^2=1.0000$)、白术内酯Ⅰ在 0.1~100.0 μg/mL 范围内线性关系良好($R^2=1.0000$),其精密度、稳定性、加样回收率均符合含量测定要求。结论:本方法简单易行,准确可靠,可有效用于八味茵术颗粒剂的质量控制。

关键词 八味茵术颗粒剂;6,7-二甲氧基香豆素;白术内酯Ⅲ;白术内酯Ⅰ;高效液相色谱;含量测定

Content Determinations of 6,7-dimethoxycoumarin, Atractylenolide III and Atractylenolide I in Bawei Yinzhu Granules by HPLC-DAD

Lu Lin, Wang Zhuojun, Ge Dachun, Qian Haoliang

(Pharmacy Department, Suzhou Wuzhong People's Hospital, Suzhou 215128, China)

Abstract Objective: To establish the HPLC method for determining the contents of 6,7-dimethoxycoumarin, atractylenolide III and atractylenolide I in Bawei Yinzhu Granules. **Methods:** The DIKMA Diamonsil C₁₈(2) (4.6 mm×250 mm,5 μm) column was adopted to separate the sample at the column temperature of 30℃. The detection wavelength was set between 200 nm to 400 nm. The detection wavelength of 6,7-dimethoxycoumarin, atractylenolide III and atractylenolide I were 340 nm, 220 nm and 275 nm respectively. The injection volume was 5 μL. The mobile phase consisted of water-acetonitrile with a gradient elution at a flow rate of 1.0 mL/min. **Results:** The calibration curves of were linear in the ranges of 0.1-100.0 μg/mL for 6,7-dimethoxycoumarin ($R^2=1.0000$); the calibration curves were linear in the ranges of 0.1-100.0 μg/mL for atractylenolide III ($R^2=1.0000$); and the calibration curves were linear in the ranges of 0.1-100.0 μg/mL for atractylenolide I ($R^2=1.0000$). The precision, accuracy and recovery met the determination requirements. **Conclusion:** The method is simple and feasible, and thus can be used for the quality control of Bawei Yinzhu Granules.

Key Words Bawei Yinzhu Granules; 6,7-dimethoxycoumarin; Atractylenolide III; Atractylenolide I; HPLC; Content determination

中图分类号:R284 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.012

八味茵术颗粒剂为我院的自拟协定处方,经过多年临床使用,疗效确切,由茵陈、生白术、茯苓、苍术、黄芩、淡竹叶、泽泻、栀子 9 味中药组成。主要的功效是健脾利湿。临床用于皮肤科湿疮、湿疹,对于脾失健运的胃肠道症状,如胃纳差、恶心腹胀、大便溏泄等也具有很好的效果。方中茵陈清利湿热、利湿,白术健脾益气、燥湿利尿,共为君药,行健脾利湿之功,在我院皮肤科得到广泛应用。为了更好的控制该制剂的质量,选用高效液相色谱法进行含量测定,选用方中君药的有效成分 6,7-二甲氧基香豆素,白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ作为指标性成分。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Sartorius BT125D 电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司);SHIMAZU LC-2030C 3D 高效液相色谱仪(日本 SHIMAZU 公司);HWS-26 型电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);DZF-6050MBE 型真空干燥箱(上海精密实验设备有限公司);AC220-240V 超声波清洗机(深圳深华泰超声洗净设备有限公司)。

1.2 试剂 6,7-二甲氧基香豆素(中国药品生物制品检定所,批号:111740-200702);白术内酯Ⅲ(中国药品生物制品检定所,批号:111978-201501);白术

基金项目:苏州市科学技术局民生科技医疗卫生应用基础研究项目(SYSD2017168)

作者简介:陆麟(1973.02—),女,本科,副主任中药师,研究方向:药品调剂,药品临床,E-mail:1494211697@qq.com

通信作者:王卓君(1985.11—),女,硕士,中药师,研究方向:中药药剂,药代动力学,E-mail:wangzhuojun1120@126.com

内酯 I (中国药品生物制品检定所,批号:111975-201501);乙腈[高效液相色谱法(HPLC),MERCK,德国];甲醇(HPLC,MERCK,美国)。

1.3 分析样品 八味茵术颗粒(自制,批号:171203、171225、180402)。本品为浅棕色或棕色颗粒状,气微,味苦。粒度、含水量、颗粒溶化性均符合《中华人民共和国药典》2015年版的规定。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 DIKMA Diamonsil C₁₈ (2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),柱温 30 °C, DAD 检测(200 ~ 400 nm),流速为 1 mL/min,进样量为 5 μL,流动相为水(A)-乙腈(B)梯度洗脱,0 ~ 10.0 min, 55% MPB, 10.0 ~ 25.0 min, 55% ~ 95% MPB, 25.0 ~ 25.1 min, 95% ~ 55% MPB, 25.1 ~ 30.0 min, 55% MPB。理论板数按 3 种标准品 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 峰计算应不低于 3 000。对照品和样品的色谱图见图 1。

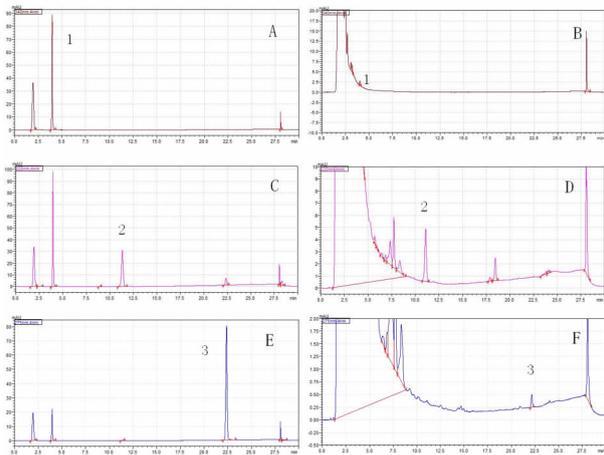


图 1 八味茵术颗粒剂对照品溶液和样品溶液的 HPLC 图

注:1:6,7-二甲氧基香豆素,2:白术内酯 III,3:白术内酯 I;A,C,E 为对照品溶液,B,D,F 为样品溶液

2.2 对照品溶液的制备 取 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含 1.0 mg 的溶液。精密量取 1 mL,置 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,0.45 μm 滤膜滤过,即得。

2.3 供试品溶液的制备 精密量取八味茵术颗粒 20.0 g,置 20 mL 具塞锥形瓶中,加入 25 mL 甲醇:水(1:1),室温超声提取 15 min,过滤,取续滤液 5 mL,转移至 50 mL 容量瓶中,加流动相定容至刻度,摇匀,即得含量测定的样品溶液。

2.4 专属性试验 精密吸取 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 对照品溶液,按 2.2.2 项下的色谱条件进行测定;精密量取八味茵术颗粒适量,

按照 2.2.1 供试品溶液的制备项下制备样品溶液,依照 2.2.2 项下的色谱条件进行测定,建立各样品的特征图谱,理论板数按 3 种标准品 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 峰计算应不低于 3 000。对照品和样品的色谱图见图 1。

2.5 线性关系考察 精密称取 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 对照品适量,分别配成浓度为 0.1 μg/mL、0.3 μg/mL、1.0 μg/mL、3.0 μg/mL、10.0 μg/mL、30.0 μg/mL、100.0 μg/mL 的溶液,分别精密吸取上述各对照品溶液 5 μL,按 2.1 项下的色谱条件测定,以 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 对照品的浓度(μg/mL)为横坐标,以峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,计算得回归方程。见表 1。其标准曲线见图 2~4。

表 1 线性关系

对照品	标准曲线	相关系数	线性范围(μg/mL)
6,7-二甲氧基香豆素	$y = 16\,497x - 1\,071.9$	1.0000	0.1 ~ 100.0
白术内酯 III	$y = 13\,214x - 565.03$	1.0000	0.1 ~ 100.0
白术内酯 I	$y = 25\,735x - 2\,824.4$	1.0000	0.1 ~ 100.0

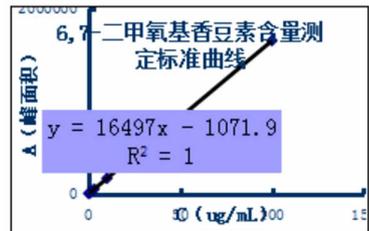


图 2 6,7-二甲氧基香豆素含量测定标准曲线

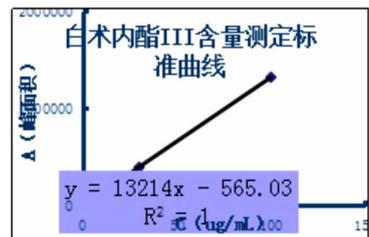


图 3 白术内酯 III 含量测定标准曲线

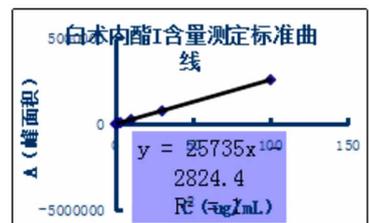


图 4 白术内酯 I 含量测定标准曲线

2.6 中间精密度试验 取按照 2.2 和 2.3 项下制备八味茵术颗粒的样品溶液,连续进样 5 次,记录峰面积 A,计算 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯 III、白术内酯 I 浓度的 RSD 值。测定结果表明 6,7-二甲

氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的进样精密度良好。见表2。

表2 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ含量测定的精密度试验 (n=5)

化合物	试验号	含量测定浓度 (μg/mL)	平均 (μg/mL)	RSD (%)
6,7-二甲氧基香豆素	1	20.09	20.69	0.55
	2	21.01		
	3	20.74		
	4	21.42		
	5	20.22		
白术内酯Ⅲ	1	19.39	19.98	0.55
	2	20.27		
	3	20.01		
	4	20.73		
	5	19.52		
白术内酯Ⅰ	1	19.80	20.50	0.52
	2	20.68		
	3	20.51		
	4	21.21		
	5	20.29		

2.7 供试品溶液稳定性试验 按照2.2和2.3项下操作,制备八味茵术颗粒的样品溶液,进样分析。于4、8、12、24 h后分别再次进样分析,记录并比较6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ含量的变化,评价样品溶液中6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ室温放置不同时间的稳定情况。测定结果表明6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ在室温放置24 h之内稳定性良好。见表3。

表3 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ含量测定的稳定性试验 (n=3)

化合物	放置时间 (h)	含量测定浓度 (μg/mL)	平均 (μg/mL)	RSD (%)
6,7-二甲氧基香豆素	0	20.79	20.72	1.03
	4	20.94		
	8	20.84		
	12	20.40		
	24	20.61		
白术内酯Ⅲ	0	20.09	19.97	1.17
	4	19.85		
	8	20.14		
	12	20.15		
	24	19.61		
白术内酯Ⅰ	0	20.42	20.53	0.78
	4	20.34		
	8	20.67		
	12	20.72		
	24	20.50		

2.8 重复性试验 按照2.2和2.3项下操作,制备八味茵术颗粒的样品溶液,进样分析。平行测定6

份,记录峰面积A,计算6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ浓度的RSD值。测定结果表明重复性良好。见表4。

表4 6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ含量测定的重复性试验 (n=6)

化合物	试验号	含量测定浓度 (μg/mL)	平均 (μg/mL)	RSD (%)
6,7-二甲氧基香豆素	1	29.51	29.47	0.07
	2	29.46		
	3	29.47		
	4	29.49		
	5	29.45		
	6	29.47		
白术内酯Ⅲ	1	29.61	29.58	0.07
	2	29.59		
	3	29.57		
	4	29.55		
	5	29.57		
	6	29.58		
白术内酯Ⅰ	1	29.63	29.63	0.08
	2	29.63		
	3	29.61		
	4	29.59		
	5	29.65		
	6	29.65		

2.9 回收率试验 取八味茵术颗粒2.0 g,精密称定,置20 mL具塞锥形瓶中,加入20 mL甲醇:水(1:1),室温超声提取15 min,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,过滤,取续滤液进行HPLC测定,得到样品中6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的含量A mg。

取八味茵术颗粒2.0 g和相应对照品B mg,精密称定,置20 mL具塞锥形瓶中,加入20 mL甲醇:水(1:1),室温超声提取15 min,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,过滤,取续滤液进行HPLC测定,得到样品中6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的含量C mg。平行3份。见表5。

表5 HPLC法测定6,7-二甲氧基香豆素、白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ的加样回收率 (n=3)

化合物	加入量 (μg)	加样回收率 (%)	平均 (%)	RSD (%)
6,7-二甲氧基香豆素	200.25	96.03	101.05	4.41
	202.05	104.54		
	200.66	102.57		
白术内酯Ⅲ	200.00	98.99	101.31	3.24
	199.56	99.88		
	201.65	105.07		
白术内酯Ⅰ	201.46	107.80	104.61	4.69
	200.35	98.95		
	200.08	107.08		

加样回收率的计算如下:

$$\text{回收率} = \frac{C-A}{B} \times 100\%$$

2.10 样品测定结果 分别称取制备的3批八味茵术颗粒,按照2.2和2.3项下操作,制备八味茵术颗粒样品溶液,进样分析。见表6。

表6 3批八味茵术颗粒含量测定结果($n=2$)

批次	6,7-二甲氧基香豆素含量($\mu\text{g/g}$)	白术内酯Ⅲ含量($\mu\text{g/g}$)	白术内酯Ⅰ含量($\mu\text{g/g}$)
171203	4.10	34.22	1.22
171225	4.08	36.00	1.29
180402	3.77	34.15	1.25

3 讨论

八味茵术颗粒剂为基于中医药理论而成的纯中药制剂,由茵陈、生白术、茯苓、苍术、黄芩、淡竹叶、泽泻、栀子等8味中药组成。白术和茵陈为方中君药。白术对消化体统、免疫系统、泌尿系统有多种药理作用^[1-10],比较明确的是白术有健脾益气、调节胃肠运动的功能的特点,能够使唾液淀粉酶活性增强、对肠管功能进行调节、对肠管吸收具有促进作用,有实验证明白术内酯Ⅰ为健脾的有效成分^[11]。茵陈利湿退黄,同样具有多种的药理作用^[12-17],主要体现在保肝利胆、调节免疫、抗病原微生物等方面,其中6,7-二甲氧基香豆素有利尿、降低胆固醇和三酰甘油之功效^[18-19];由于中药复方成分复杂,干扰因素多,因此需要一个简单可行的含量测定方法来监测八味茵术颗粒的质量,虽然有时中药复方中有效成分往往不是含量最高的,有的甚至很难检测到,为含量测定带来难度,如白术内酯Ⅰ,预实验选用RIGOL的HPLC基本检测不到,但是白术的内酯类成分是活性成分,最后选用SHIMAZU LC-2030C 3D的HPLC进行含量测定,以君药茵陈、白术中的有效活性成分作为含量测定的指标性成分。

查阅有关白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ和6,7-二甲氧基香豆素含量测定的文献^[20-24],并且结合预实验的数据发现白术内酯Ⅲ在220 nm波长处有最大紫外吸收,白术内酯Ⅰ在220 nm波长处的紫外响应却很低,但是在275 nm处有最大吸收;而6,7-二甲氧基香豆素在275 nm波长处几乎没有紫外吸收,在340 nm波长处有最大紫外吸收,首先选择了检测波长切换的方法对其进行含量测定:0~5.0 min检测波长为340 nm,5.01~12.0 min检测波长为220 nm,12.01~30.0 min检测波长为275 nm,但是最终得到的液相图谱基线不稳定,于是最终确定HPLC-DAD全波长扫描法对其进行含量测定。

预实验同样对提取溶剂和提取时间的选择进行了考察。提取溶剂选择了甲醇:水(1:1)、甲醇和水3种,提取方式选择超声,分别考察了颗粒剂在15 min,30 min和45 min的3种有效成分的提取率,指标性成分对于提取溶剂的敏感度各不相同:6,7-二甲氧基香豆素在纯甲醇中几乎没有被提取,白术内酯Ⅲ在水中提取率最高,但白术内酯Ⅰ在水中提取率最低。指标性成分对于提取时间的敏感度也各不相同:白术内酯Ⅲ在水中提取率随时间延长而增加,但是在甲醇中却随时间延长而降低;6,7-二甲氧基香豆素不管在何种溶剂中其提取率均随时间的延长而降低;白术内酯Ⅰ在水中提取率不随时间变化,但在甲醇中提取率随时间延长而增加,却在甲醇:水(1:1)中随时间延长而降低。故综合考虑,最终选择甲醇:水(1:1)作为提取溶剂,提取时间为15 min。

预实验对含量测定的流动相和色谱柱进行了简单的考察。流动相选择了乙腈和不同浓度的磷酸-水溶液(0.05%,0.1%,1.0%)梯度洗脱,基本无差异,故最后选择比较简单的乙腈-水作为流动相。色谱柱首先选择Phenomenex Luna C₁₈(2)色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ能得到有效分离,峰形良好,但是6,7-二甲氧基香豆素无论何种流动相,峰形都不理想,后来改为DIKMA Diamonsil C₁₈(2)(4.6 mm×250 mm,5 μm)的色谱柱,3种指标性成分的峰形和分离情况都良好,故色谱柱选择DIKMA Diamonsil C₁₈(2)。

通过对八味茵术颗粒的性状、粒度、含水量、溶化性、含量测定等研究,建立了其质量标准的方法,通过控制方中活性成分的白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ和6,7-二甲氧基香豆素的含量,为八味茵术颗粒的药效指标及临床疗效的重复性和稳定性提供了保障,也为中试产品的质量标准建立奠定了方法学基础。利用DAD检测器建立多波长高效液相色谱法,可在同一色谱条件下利用不同检测窗口实现多类组分、多个成分的同时定性、定量测定,提高了效率。该方法简单易行,准确可靠,可有效用于八味茵术颗粒剂的质量控制。

参考文献

- [1]王嫦鹤,段海洁,贺浪冲.白术内酯Ⅰ大鼠在体肠吸收动力学研究[J].中国中药杂志,2009,34(11):1430-1434.
- [2]王涵,杨娜,谭静,等.白术化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J].甘肃医药,2018,37(1):23-26.
- [3]姜淋洁,付涛,卢金刚,等.白术提取物对大鼠预防性调血脂及保肝作用的实验研究[J].数理医药学杂志,2011,24(4):398-401.
- [4]向小庆,叶红.白术抗肿瘤作用的研究及应用进展[J].中国实验

- 方剂学杂志,2013,19(8):367-370.
- [5]李雯,尹华.白术化学成分的药理作用研究进展[J].海峡药学,2012,24(3):9-11.
- [6]施文荣,刘艳,陈玲,等.白术燥湿利水作用的研究[J].福建中医学院学报,2007,17(3):29-31.
- [7]董海燕,董亚琳,贺浪冲,等.白术抗炎活性成分的研究[J].中国药理学杂志,2007,42(14):1055-1059.
- [8]岳美颖,潘媛,敖慧.白术化学、药理与临床研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(5):66-68.
- [9]杨娥,钟艳梅,冯毅凡.白术化学成分和药理作用的研究进展[J].广东药学院学报,2012,28(2):218-221.
- [10]Gao H, Huang YN, Gao B, et al. Inhibitory effect on α -glucosidase by *Adhatoda vasica* Nees [J]. *Food Chem*, 2008, 108(3):965-972.
- [11]张连群,周小琴.白术内酯类成分与药理作用的研究进展[J].按摩与康复医学,2017,8(21):1-2.
- [12]李伟,文红梅,崔小兵,等.白术健脾有效成分研究[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2006,22(6):366-367.
- [13]Yoon M, Kim MY. The anti-angiogenic herbal composition Ob-X from *Morus alba*, *Melissa officinalis*, and *Artemisia capillaris* regulates obesity in genetically obese ob/ob mice [J]. *Pham Biol*, 2011, 49(6):614-619.
- [14]林霄.茵陈蒿的药理作用研究[J].长春中医药大学学报,2008,24(6):663.
- [15]李铁英,关晓海,邢朝斌,等.青蒿琥酯对糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡的作用[J].中国医药,2016,11(4):536-539.
- [16]曹锦花.茵陈的化学成分和药理作用研究进展[J].沈阳药科大学学报,2013,30(6):489-494.
- [17]王茜.茵陈的药理作用及其主要化学成分药物代谢动力学研究进展[J].安徽中医学院学报,2012,31(4):87-90.
- [18]艾力,张奕,吴小海,等.茵陈对神经细胞保护机制的研究现状和进展[J].交通医学,2017,31(2):136-138.
- [19]魏建华,刘学敏.茵陈的现代药理研究[J].基层医学论坛,2009,13(22):743-744.
- [20]王喜军,李廷利,孙晖.茵陈蒿汤及其血中移行成分6,7-二甲氧基香豆素的肝保护作用[J].中国药理学通报,2004,20(2):239-240.
- [21]闫晗,孙媛媛,于治国,等.HPLC法同时测定白术药材中白术内酯I等4种有效成分的含量[J].沈阳药科大学学报,2015,32(9):699-702,708.
- [22]李弭,何丹,杨常成.高效液相色谱法测定白术中白术内酯I、II和III的含量[J].中南药学,2014,12(1):70-73.
- [23]尹华,王知青,王玲,等.HPLC-DAD波长短切换法同时测定白术中白术内酯I、II、III和苍术酮的含量[J].中华中医药杂志,2013,28(1):233-236.
- [24]王韵,赵亮,柴逸峰,等.RP-HPLC法同时测定茵陈蒿汤中14个成分[J].药物分析杂志,2017,37(3):393-401.

(2018-06-06 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第58页)

- [5]Mu Q, Fang X, Li X, et al. Ginsenoside Rb1 promotes browning through regulation of PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(3):530-535.
- [6]Tabandeh MR, Hosseini SA, Hosseini M. Ginsenoside Rb1 exerts antidiabetic action on C2C12 muscle cells by leptin receptor signaling pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(4):370-378.
- [7]Tabandeh MR, Jafari H, Hosseini SA, et al. Ginsenoside Rb1 stimulates adiponectin signaling in C2C12 muscle cells through up-regulation of AdipoR1 and AdipoR2 proteins [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(1):125-132.
- [8]Hosseini S A, Tabandeh M R, Mesbah Namin S A. Promoting Effect of Ginsenoside Rb1 for GLUT4 Gene Expression and Cellular Synthesis in C2C12 Muscle Cells [J]. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2016, 5(2):151-158.
- [9]Tangeman L, Wyatt CN, Brown TL. Knockdown of AMP-activated protein kinase alpha 1 and alpha 2 catalytic subunits [J]. *J RNAi Gene Silencing*, 2012, 8:470-478.
- [10]Lam CK, Chari M, Rutter GA, et al. Hypothalamic nutrient sensing activates a forebrain-hindbrain neuronal circuit to regulate glucose production in vivo [J]. *Diabetes*, 2011, 60(1):107-113.
- [11]Kim S, Shin BC, Lee MS, et al. Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(12):937-944.
- [12]盖鑫,弓晓杰,鲁明明,等.人参治疗糖尿病有效成分研究[J].长春中医药大学学报,2013,29(3):539-540.
- [13]Xie J T, Mchendale S, Yuan C S. Ginseng and diabetes [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(3):397-404.
- [14]Yuan H D, Kim J T, Kim S H, et al. Ginseng and Diabetes [J]. *Journal of Ginseng Research*, 2012, 36(3):27-39.
- [15]左加成.降糖消渴颗粒及益气温阳组方对肥胖小鼠 C57BL/6J 白色脂肪棕色化的影响研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [16]Shang W, Yang Y, Jiang B, et al. Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPAR γ 2 and C/EBP α gene expression [J]. *Life Sci*, 2007, 80(7):618-625.
- [17]赵文惠,杨文英. PGC-1 α 与脂代谢 [J]. 国外医学:内分泌学分册, 2005, 25(5):355-357.
- [18]Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1 [J]. *Cell*, 1999, 98(1):115-124.
- [19]Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure [J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2009, 20(2):98-105.
- [20]Ke R, Xu Q, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4):384-392.
- [21]Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1):120-127.

(2018-10-12 收稿 责任编辑:王明)