大黄蒽醌类成分在胃液中的稳定性及其肠溶化增效作用分析

李景，金鹏，刘喜纲，刘翠哲*
（承德医学院 中药研究所，河北 承德 067000）

[摘要] **目的**：研究大黄蒽醌类成分在人工胃液中的稳定性，并分析其肠溶化增效作用，为大黄的合理应用提供参考。**方法**：将大黄水煎液置于人工胃液中，于 0.5，1，2 h 取样检测大黄蒽醌的含量变化。将大黄提取后喷雾干燥，制备大黄肠溶颗粒，比较其与大黄普通颗粒的泻下作用。**结果**：大黄药液在胃液中 2 h 后，游离蒽醌增加了约 6.902 mg，结合蒽醌破坏了约 23.868 mg，总蒽醌降低了约 16.966 mg，发挥泻下作用的结合蒽醌质量下降超过了 25%。将大黄制备肠溶颗粒后，同等剂量下，与大黄普通颗粒组相比，大黄肠溶颗粒组 12 h 内排便总量明显较高。**结论**：大黄蒽醌类成分在胃液中不稳定，尤其是结合蒽醌水解破坏明显，将大黄制成肠溶剂型可以避免此类成分在胃中被破坏，进而增强药物的泻下作用。

[关键词] 大黄蒽醌；胃液；稳定性；肠溶颗粒；泻下作用；游离蒽醌；结合蒽醌
[中图分类号] R22；R94；R283.6；R284；R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2018)10-0021-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180905
[网络出版地址] http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1838.029.html
[网络出版时间] 2018-02-22 22:49

Stability of Rhubarb Anthraquinones in Gastric Juice and Analysis of Synergistic Effect of Its Enteric Preparation

LI Jing, JIN Peng, LIU Xi-gang, LIU Cui-zhe*
(*Institute of Chinese Materia Medica*, *Chengde Medical University*, *Chengde* 067000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: In this study, we researched the stability of rhubarb anthraquinones in artificial gastric juice and synergistic effect of its enteric preparation, in order to provide reference for rational application of Rhei Radix et Rhizoma. **Method**: Water decoction of Rhei Radix et Rhizoma was placed in the artificial gastric juice, and the content of rhubarb anthraquinones was analysed at 0.5, 1, 2 h, respectively. After decoction of Rhei Radix et Rhizoma, rhubarb traditional granules and enteric granules were prepared by spray drying, and then we compared their differences in efficacy of purgaion. **Result**: After 2 h when water decoction of Rhei Radix et Rhizoma placed in the artificial gastric juice, the content of Rhubarb combined anthraquinones destroyed about 23.868 mg, and the content of total anthraquinones destroyed about 16.966 mg, the content of free anthraquinones increased by about 6.902 mg; the content of combined anthraquinones with purgative effect decreased by about 25%. Compared with the same dose of rhubarb traditional granules group, the defecation volume of rhubarb enteric granules group in 12 h was significantly increased. **Conclusion**: Rhubarb anthraquinones is unstable in the gastric juice, especially the combined anthraquinones. Rhubarb enteric preparation can avoid anthraquinones being hydrolyzed in the stomach, and enhance its purgative effect.

[**Key words**] rhubarb anthraquinones; gastric juice; stability; enteric granules; efficacy of purgaion; free anthraquinones; combined anthraquinones

[收稿日期] 20171009(008)
[第一作者] 李景，在读硕士，从事中药制剂现代化研究，Tel：0314-2290359，E-mail：1747600225@qq.com
[通信作者] *刘翠哲，博士，研究员，从事中药制剂现代化研究，Tel：0314-2290359，E-mail：liucuizhexy@163.com

大黄是一种常用中药,具有泻下攻积、清热泻火等功效,其有效部位为蒽醌类。大黄蒽醌在药材中以结合蒽醌(苷)和游离蒽醌(苷元)2 种形式存在,结合蒽醌是其主要的存在形式。其泻下机制为大部分结合蒽醌类成分由于糖的保护,不被小肠 α-糖苷键酶水解,到大肠后,被 β-糖苷键酶水解,使结合蒽醌上的糖基与母核脱离,即得游离蒽醌,刺激肠壁,发挥泻下作用;其余一小部分结合蒽醌类成分在小肠被吸收,经肝脏转化为游离型,转运至大肠起效;直接口服游离蒽醌,大部分在胃或小肠中被吸收破坏,几乎无泻下作用,表明大黄药材以结合蒽醌起泻下作用[1]。

近年来较多文献报道了大黄蒽醌类成分的肝肾毒性,大黄毒性主要是长期服用造成的[2-3],机制研究表明蒽醌吸收入血会产生毒性。采用制剂方法增加大黄的泻下药效,减小服用量可以减少毒性。从游离蒽醌发挥泻下作用入手,现有很多关于大黄游离型总蒽醌的结肠定位释放制剂的报道[4-5],本课题组前期也进行了相关研究,选择大黄总蒽醌为研究对象,采用部分结肠定位释放、生物黏附型结肠定位给药和 pH 敏感-酶控复合结肠释药系统等,使其泻下增强、毒性减小[6-9];但游离蒽醌需要提取与精制,且口服结肠定位给药系统制备工艺复杂[10]。从结合蒽醌泻下的角度,文献报道大黄细粉制成肠溶靶向制剂可以治疗肠炎[11],但对大黄蒽醌在胃中的水解破坏作用尚无相关研究报道,对制备肠溶制剂后的泻下药效也属未知。故本实验拟考察大黄蒽醌在胃液中的稳定性,比较普通颗粒与肠溶颗粒的泻下药效。

1　材料

1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),DR-ZN-20A 型多功能提取罐(江苏常熟中药制药机械总厂),F2002 型旋转蒸发器(上海申顺生物科技有限公司),QZR-5 型移动式高速离心喷雾干燥机(江苏省锡山市林洲干燥机厂),HJ-180-GC 型多功能制粒包衣机(重庆荣凯机械制造有限公司)。

甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体(Eudragit L30D-55,上海昌为医药辅料技术有限公司),微晶纤维素(山东新大生物科技有限公司),羧甲基淀粉钠(湖州展望药业化学有限公司),滑石粉(天津市风船化学试剂科技有限公司),聚乙二醇 6000(PEG-6000,天津市佳兴化工玻璃仪器工贸有限公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC,上海卡乐康包衣技术有限公司),芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110795-201007,110757-200206,110756-201512,110796-201319,110758-201616,纯度分别为 98.0%,99.4%,98.7%,99.6%,99.0%);大黄药材购自安国市邦康中药材有限公司,经承德医学院中药研究所赵春颖副研究员鉴定为蓼科植物药用大黄 *Rheum officinale* 的干燥根及根茎;甲醇和磷酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

雄性 SPF 级 Wistar 大鼠 50 只,体质量(250 ± 10) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001,本实验涉及动物的相关操作均在承德医学院实验动物福利伦理委员会的批准下进行,批准号 CDMULAC-2017-003,并严格遵循相关准则,无虐待动物行为。

2　方法与结果

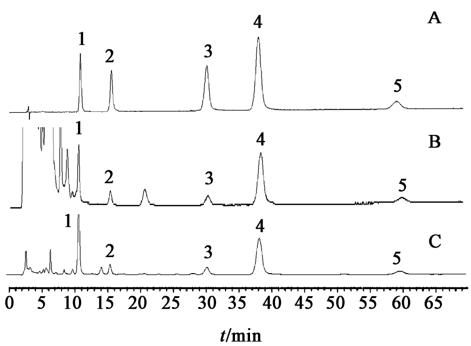
2.1　大黄药液的制备　取大黄药材粗粉适量,分别加 8,5 倍量 30% 乙醇回流提取,每次 0.5 h,过滤,合并 2 次滤液,得大黄药液。

2.2　指标成分的含量测定

2.2.1　色谱条件　采用 Eclipse Plus C_{18} 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm),流动相甲醇-0.1% 磷酸水溶液(70∶30),流速 0.8 $mL \cdot min^{-1}$,检测波长设定 254 nm,进样量 10 μL。

2.2.2　对照品溶液的制备　精密称取芦荟大黄素 4.11 mg,大黄酸 4.21 mg,大黄素 4.09 mg,大黄酚 4.05 mg 和大黄素甲醚 2.10 mg,分别置于 50 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声使溶解,加甲醇定容至刻度,得 5 种大黄蒽醌类成分的对照品储备液。精密量取这 5 种对照品储备液各 1 mL,置于 50 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声混匀,加甲醇定容至刻度,得上述 5 种大黄蒽醌类成分质量浓度分别为 16.44,16.84,16.36,16.20,8.40 $mg \cdot L^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.2.3　供试品溶液的制备　取大黄药液,过滤,取续滤液离心(15 000 $r \cdot min^{-1}$,10 min,下同),得大黄游离蒽醌供试品溶液,按 **2.2.1** 项下条件测定游离蒽醌的含量。取上述续滤液 1 mL,氮气吹干,加 8% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 10 mL,加热回流 1 h,放冷至室温,移至分液漏斗,取三氯甲烷相,剩余水相再用三氯甲烷萃取 3 次,每次 10 mL,合并三氯甲烷萃取液,减压回收至干,加甲醇复溶,超声 2 min,加甲醇定容至 10 mL,离心,得大黄总蒽醌供试品溶液,按 **2.2.1** 项下色谱条件测定总蒽醌含量[12]。结合蒽醌含量 = 总蒽醌含量 - 游离蒽醌含量。见图 1。



A. 混合对照品;B. 大黄游离蒽醌供试品;C. 大黄总蒽醌供试品;1. 芦荟大黄素;2. 大黄酸;3. 大黄素;4. 大黄酚;5. 大黄素甲醚

图 1　不同大黄药液的 HPLC

Fig. 1　HPLC chromatograms of different Rhei Radix et Rhizoma extract

2.2.4　标准曲线的绘制　取上述混合对照品溶液适量,按 **2.2.1** 项下色谱条件分别进样 1,2,5,8,10,15,20 μL,记录峰面积。以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,线性回归方程及范围见表 1。结果表明 5 种大黄蒽醌类成分在下列质量浓度范围内线性关系良好。

表 1　5 种大黄蒽醌类成分的线性关系考察

Table 1　Investigation of linear relationship of five rhubarb anthraquinones

成分	回归方程	r	线性范围/μg
芦荟大黄素	Y=231 076.465X-7 160.764	0.999 9	0.016 4~0.328 8
大黄酸	Y=174 618.496X+19 461.396	0.999 9	0.016 8~0.336 8
大黄素	Y=175 041.327X+18 073.583	0.999 8	0.016 4~0.327 2
大黄酚	Y=251 230.760X+19 310.092	0.999 8	0.016 2~0.324 0
大黄素甲醚	Y=38 546.886X-4 278.432	0.999 8	0.008 4~0.168 0

2.2.5　精密度考察　将混合对照品溶液按 **2.2.1** 项下色谱条件重复进样 6 次,记录峰面积,结果芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰面积的 RSD 分别为 0.6%,0.6%,0.3%,0.8% 和 0.3%,表明仪器精密度良好。

2.2.6　稳定性考察　将大黄药液放置 0,4,8,12,16,20,24 h 后按 **2.2.1** 项下色谱条件测定,结果芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰面积的 RSD 分别为 2.0%,2.7%,0.4%,0.5% 和 2.4%,表明大黄药液在 24 h 内稳定。

2.2.7　重复性考察　精密量取大黄药液适量,按 **2.2.3** 项下处理方法各制备 6 份供试品溶液,按 **2.2.1** 项色谱条件进样测定,记录峰面积,结果大黄游离蒽醌供试品溶液中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的质量浓度平均值分别为 113.12,128.34,38.17,3.61,2.98 mg·L^{-1},RSD 依次为 0.7%,1.0%,0.8%,0.7%,0.5%;这 5 个成分在大黄总蒽醌供试品溶液中的质量浓度分别为 591.54,305.94,160.22,117.69,51.52 mg·L^{-1},RSD 依次为 0.5%,1.3%,1.1%,0.9%,0.8%;表明该方法的重复性良好。

2.2.8　加样回收率考察　取 **2.1** 项下方法制得的大黄药液 0.5 mL,分别精密加入一定量的 5 种大黄蒽醌类成分混合对照品溶液,按 **2.2.3** 项下处理方法制备总蒽醌供试品溶液,按 **2.2.1** 项下色谱条件测定,计算加样回收率及其 RSD,见表 2。

2.3　大黄蒽醌在人工胃液中的稳定性

2.3.1　人工胃液　精密量取浓盐酸 1.655 mL,加水至 200 mL,模拟胃液,于 37 ℃ 水浴锅中放置保温。

2.3.2　大黄蒽醌类成分在人工胃液中的稳定性考察　取大黄药液 50 mL 于人工胃液中,水浴锅 37 ℃ 保温,于 0,0.5,1,2 h 分别取样 3 mL,离心,取上清液按 **2.2.3** 项下方法制备供试品溶液;取沉淀,加适量甲醇超声使溶解,加甲醇定容至 10 mL,离心,测定游离蒽醌含量。计算公式为总蒽醌含量=上清液中总蒽醌含量+沉淀中游离蒽醌含量,游离蒽醌含量=上清液中游离蒽醌含量+沉淀中游离蒽醌含量,结合蒽醌含量=总蒽醌含量-游离蒽醌含量。以大黄蒽醌类成分含量为纵坐标,时间为横坐标,见图 2。

实验过程中发现大黄药液在人工胃液中有沉淀析出,经离心取沉淀进行测定,发现均为游离蒽醌,不含结合蒽醌,因此测定游离蒽醌含量时包含上清液中游离蒽醌含量与沉淀中游离蒽醌含量。由图 2 可知,加入人工胃液前,大黄药液中的游离蒽醌、结合蒽醌和总蒽醌质量分别为 15.336,92.985,108.321 mg;在人工胃液中随着时间延长,总蒽醌、结合蒽醌质量逐渐下降,游离蒽醌质量上升,但游离蒽醌上升幅度远低于二者的下降幅度;在 2 h 时,游离蒽醌、结合蒽醌和总蒽醌质量分别为 22.238,69.117,91.355 mg,游离蒽醌增加 6.902 mg,结合蒽醌减少 23.868 mg,总蒽醌降低 16.966 mg。

结合蒽醌会在酸中水解为游离蒽醌,但游离蒽醌增加的量远小于结合蒽醌的减少量,且总蒽醌降低,说明蒽醌在胃液中母核结构可能被破坏,大黄结合蒽醌在人工胃液中含量降低的原因是一部分被水解为游离蒽醌,一部分母核被酸破坏。大黄泻下机

表 2 大黄蒽醌类成分的加样回收试验

Table 2 Recovery test of five rhubarb anthraquinones

成分	样品中量/μg	加入量/μg	测得量/μg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
芦荟大黄素	295.77	295.92	588.32	98.86	99.52	0.6
	295.77	295.92	587.95	98.74		
	295.77	295.92	590.28	99.52		
	295.77	295.92	592.66	100.33		
	295.77	295.92	590.87	99.72		
	295.77	295.92	591.51	99.94		
大黄酸	152.97	151.56	303.47	99.30	99.2	0.7
	152.97	151.56	304.26	99.82		
	152.97	151.56	301.98	98.32		
	152.97	151.56	303.27	99.17		
	152.97	151.56	302.34	98.56		
	152.97	151.56	304.62	100.06		
大黄素	80.11	80.16	158.52	97.82	98.67	1.5
	80.11	80.16	159.79	99.40		
	80.11	80.16	158.11	97.31		
	80.11	80.16	157.92	97.07		
	80.11	80.16	160.89	100.77		
	80.11	80.16	160.01	99.68		
大黄酚	58.84	58.32	117.32	100.27	99.97	1.1
	58.84	58.32	116.65	99.13		
	58.84	58.32	116.48	98.83		
	58.84	58.32	118.24	101.85		
	58.84	58.32	116.95	99.64		
	58.84	58.32	117.22	100.10		
大黄素甲醚	25.76	25.62	50.59	96.92	98.99	2.1
	25.76	25.62	51.25	99.49		
	25.76	25.62	51.55	100.66		
	25.76	25.62	51.85	101.83		
	25.76	25.62	50.54	96.72		
	25.76	25.62	50.94	98.28		

制研究表明,结合蒽醌因 β-糖苷键的保护,在胃中不被吸收,但会在结肠发挥药效。而本实验从胃酸水解的角度出发,说明了部分大黄结合蒽醌在胃液中确实会被水解破坏,这对大黄的泻下机制分析具有一定的补充说明作用;同时大黄游离蒽醌在胃中会被吸收破坏,本实验也验证了这一点。结合蒽醌在胃中质量降低了 25% 以上,而游离蒽醌在胃中泻下药效较弱,故而含大黄制剂如果直接口服,其泻下药效会因胃酸的存在而降低。基于以上结论,本实验制备了大黄肠溶颗粒和普通颗粒(胃溶),拟通过比较这 2 种制剂在大鼠体内的泻下药效差异,来探究避免了大黄蒽醌在胃中的破坏后,其泻下药效是否能增强。

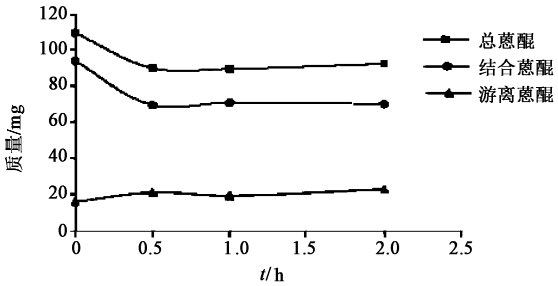


图 2 人工胃液中大黄蒽醌类成分的含量变化

Fig. 2 Content changes of rhubarb anthraquinones in artificial gastric juice

2.4 样品的制备

2.4.1 大黄普通颗粒的制备 取大黄药材粗粉适量,加 10 倍量水回流提取 3 次,合并滤液,浓缩,添加药材质量 0.1 倍量的辅料麦芽糊精,喷雾干燥,得大黄喷雾干燥粉,粉末中加入 0.5 倍量微晶纤维素,加 8% 羧甲基淀粉钠作为崩解剂,混匀,50% 乙醇作润湿剂,高速搅拌制粒,40 ℃ 干燥,30 ~ 50 目过筛,得大黄普通颗粒。取该颗粒约 0.1 g,精密称定,置于 100 mL 量瓶中,加入适量 30% 乙醇,超声 30 min 使崩解分散均匀,加 30% 乙醇定容,混匀,按 **2.2.3** 项下方法处理 2 种供试品溶液,按 **2.2.1** 项下色谱条件测定游离蒽醌和总蒽醌的含量。

2.4.2 大黄肠溶颗粒的制备 取 Eudragit L30D-55 100 mL,加水 200 mL,滑石粉 16 g 和 PEG-6000 3.2 g,混匀后作为肠溶包衣材料[13],置于磁力搅拌器上(35 ℃,800 $r\cdot min^{-1}$),使包衣液保持混悬状态,将大黄普通颗粒 100 g 投入包衣制粒机流化室中,调节风机频率 40 Hz,进风温度 50 ℃,雾化气压设定 0.15 MPa,保护气压 0.01 MPa,预热 20 min,喷浆包衣,至包衣液剩余约 100 mL 时停止喷浆,熟化 20 min后停机,取出颗粒,30 ~ 50 目整粒,得大黄肠溶颗粒。大黄蒽醌类成分的含量测定同 **2.4.1** 项。

2.4.3 样品溶出度的测定 配制含 0.4% 十二烷基硫酸钠的不同 pH 介质(pH 1.2 人工胃液和 pH 6.8 人工肠液),分别取 2 种颗粒剂样品 1 g,于 300 目尼龙纱布中密封,固定在桨上,置于 900 mL 的人工胃液中,温度设定(37 ± 0.5) ℃,转速 100 $r\cdot min^{-1}$,于 1,2 h 取样,之后移至 900 mL 的肠液中,于 0.5,1,2,3 h 取样,每次取样后及时补充等

温等体积的溶出介质。样品溶液滤过,进样,测定游离蒽醌的含量;取续滤液 2 mL,同 **2.2.3** 项总蒽醌供试品溶液制备方法处理,测定总蒽醌的含量,绘制溶出曲线[6]。以结合蒽醌累计溶出度为纵坐标,时间为横坐标,见图 3。结果表明大黄普通颗粒在人工胃液中溶出度 >60%,大黄肠溶颗粒在人工胃液中释放度 <5%,在肠液中溶出度 >90%,证明大黄肠溶颗粒溶出度合格。

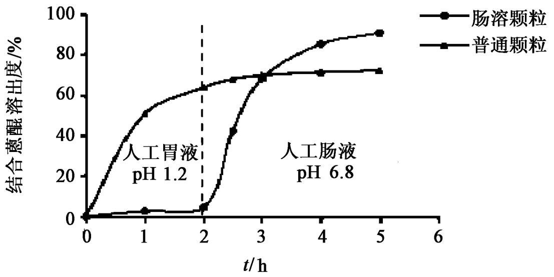


图 3　不同大黄制剂样品中结合蒽醌的溶出曲线

Fig. 3　Dissolution curves of combined anthraquinones in two rhubarb preparations

2.5　泻下药效比较　Wistar 大鼠 50 只,随机分为大黄普通颗粒高、低剂量组,大黄肠溶颗粒高、低剂量组和空白组,每组 10 只。给药前 12 h 禁食,不禁水。以 3% HPMC 胶体溶液为载体,灌胃给予大黄普通颗粒和肠溶颗粒(按生药量计,低、高剂量组的剂量分别为 3.3,5.5 $g \cdot kg^{-1}$),空白组给予等体积生理盐水,观察 12 h 内其粪便干湿程度及排便量,见表 3。结果发现大黄肠溶颗粒高、低剂量组给药后 3~3.5 h 开始排稀便;大黄普通颗粒高、低剂量组 2.5~3 h 开始排软稀便;空白组粪便性状无明显改变。与空白组比较,给药组 12 h 内的排便量均显著增加($P<0.01$);同等剂量下,与大黄普通颗粒组相比,大黄肠溶颗粒组 12 h 内的总排便量明显更高($P<0.05$)。

表 3　大黄肠溶颗粒和普通颗粒的大鼠泻下药效比较($n=10$)

Table 3　Differences in pharmacodynamics of rhubarb enteric preparation and traditional preparation in rats($n=10$)

组别	剂量 /$g \cdot kg^{-1}$	粪便状态	排便量($\bar{x} \pm s$) /g
空白	-	干	10.35 ± 0.59
大黄普通颗粒	3.3	软便、稀便	13.60 ± 0.61[1)]
	5.5	稀便、便溏	16.23 ± 0.50[1)]
大黄肠溶颗粒	3.3	稀便,偶见便溏	14.50 ± 0.70[1,2)]
	5.5	稀便、便溏	17.37 ± 0.33[1,2)]

注:与空白组比较[1)] $P<0.01$;与大黄普通颗粒同等剂量组比较[2)] $P<0.05$。

3　讨论

从传统中医药理论的角度,大黄煎剂起泻下作用时要求大黄采用"后下"的方法,这是为了保证结合蒽醌的含量,以产生泻下药效[14]。在现代大黄研究中,结合蒽醌的含量测定几乎都是将其酸水解后得到总游离蒽醌,再计算总蒽醌和游离蒽醌的差值间接得出,这一过程中水解的酸 pH 与胃液接近[15-16],推测大黄结合蒽醌在胃中可能被水解。本文研究表明大黄结合蒽醌在模拟胃液环境中会被水解破坏,总蒽醌含量的降低表明在人工胃液中蒽醌母核可能也会被破坏。动物实验结果也说明大黄肠溶化可以避免结合蒽醌在胃中被破坏,进而增强泻下药效。

近来关于大黄制剂的研究,学者们大多从游离蒽醌入手,采取复杂的制剂手段使其在大肠释放进而提高泻下药效[7],而本实验侧重于结合蒽醌的角度,考虑其在胃中的稳定性,将其制备成肠溶制剂,以提高药物的泻下作用。大黄普通颗粒测定时,参考 2015 年版《中国药典》(一部)中大黄浸膏的供试品制备方法,又考虑到颗粒的崩解情况及其结合蒽醌所占比例较高,最终选用低体积分数乙醇来兼顾结合蒽醌和游离蒽醌的提取,同时避免加热回流对结合蒽醌的破坏,仅采用超声处理,尽可能保证结合蒽醌含量测定的准确性。本实验尚存在一些不足之处,比如泻下药效试验中,空白组灌胃 3% HPMC 胶体溶液可能会更为严谨。本研究发现大黄蒽醌类成分在胃液中会被破坏,尤其是起泻下药效的结合蒽醌含量破坏最为明显,故利用结合蒽醌含量较高的大黄喷干粉制成肠溶制剂起效,避免其在胃中被水解破坏,既保证了泻下作用,也更适合工业化生产。

[参考文献]

[1] 张琳. 口服结肠定位给药系统致大黄蒽醌发挥泻下作用时减毒的机制研究[D]. 承德:承德医学院,2016.

[2] 赵盼盼,佟继铭,张树峰,等. 大黄毒性及其合理应用研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(9):93-96.

[3] 杜创,汪春红,樊柏林. 大黄靶器官及其特殊毒性研究进展[J]. 毒理学杂志,2015,29(6):461-464.

[4] 童敏,谭梅英,朱永坤,等. 大黄酸肠溶片的制备[J]. 海峡药学,2016,28(6):7-9.

[5] 陈晓晓. 复方大黄结肠靶向双层包衣片剂的制备及质量评价[D]. 天津:天津大学,2008.

[6] 刘喜纲,常金花,刘沛,等. 具有部分结肠定位释药特

征的三黄分散片的制备[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1155-1159.
[7] 刘喜纲, 刘沛, 陈大为, 等. 优选大黄总蒽醌结肠定位壳聚糖微球的制备工艺[J]. 中草药, 2015, 46(1): 38-42.
[8] ZHANG L, CHANG J H, ZHANG B Q, et al. The pharmacokinetic study on the mechanism of toxicity attenuation of rhubarb total free anthraquinone oral colon-specific drug delivery system [J]. Fitoterapia, 2015, 104: 86-96.
[9] 刘沛, 佟继铭, 刘喜纲, 等. 大黄总蒽醌结肠定位微球的生物黏附性及泻下作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 165-168.
[10] 张建伟, 刘力, 徐德生. 结肠定位释药系统的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(21): 1802-1816.
[11] 张丹参, 梅艳飞, 宋晓敏, 等. 大黄结肠靶向微丸的制备及处方优化[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1321-1326.
[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 23.
[13] 顾晓东. 大黄总蒽醌 pH 敏感-酶控型口服结肠定位颗粒在制备复方片剂中的适应性研究[D]. 承德: 承德医学院, 2014.
[14] 祝婷婷, 刘晓, 汪小莉, 等. 大黄不同方法炮制后药理作用及化学成分变化研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(8): 883-887.
[15] 冯素香, 李晓玉, 周悌强, 等. HPLC-UV 与 HPLC-FLED 对比分析大黄药材中蒽醌类成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 70-74.
[16] 魏俊峰, 王乃婕, 伍孝先, 等. 测定大黄蒽醌类成分样品制备方法的研究[J]. 中草药, 2001, 32(11): 36-38.

[责任编辑 刘德文]