

基于均匀设计法评价瓜蒌与制川乌反药 配伍组合的祛痰镇咳作用

孙丹妮^{1,2}, 汪倩倩², 王超², 刘春芳², 柳伟伟³, 林娜^{1,2*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
3. 军事医学科学院 科技部生物医学统计学咨询中心, 北京 100850)

[摘要] **目的:**研究瓜蒌与制川乌不同配比和剂量变化对小鼠祛痰、镇咳作用的影响。**方法:**采用均匀设计法,按 2 因素 7 水平以小鼠气管酚红分泌量和咳嗽次数为指标,观察瓜蒌和制川乌合煎液口服给药后对小鼠祛痰、镇咳作用的影响,并选取有显著意义的配比和剂量进行验证。**结果:**对气管酚红分泌量的影响:合煎液多数配比能增加小鼠气管酚红分泌量;经回归分析可知,瓜蒌有祛痰作用而制川乌没有,瓜蒌与制川乌配伍存在拮抗作用,且瓜蒌-制川乌为 1:2 时拮抗作用最大。对咳嗽次数的影响:合煎液所有配比均能降低咳嗽次数;经回归分析可知,瓜蒌与制川乌分别都有镇咳作用,但二者之间没有交互作用。**结论:**瓜蒌与制川乌配伍能拮抗瓜蒌的祛痰作用,但对镇咳效用没影响。

[关键词] 十八反; 均匀设计; 瓜蒌; 制川乌; 祛痰; 镇咳

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0055-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220055

Expectorant and Antitussive Effects of Combined Administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta Based on Uniform Design SUN Dan-ni^{1,2}, WANG Qian-qian², WANG Chao², LIU Chun-fang², LIU Wei-wei³, LIN Na^{1,2*} (1. *Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;* 2. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;* 3. *Consulting Centre of Biomedical Statistics under Ministry of Science and Technology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of the combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta at different dose or ratio on their expectorant and antitussive effects. **Method:** The uniform design method was used based on two factors and seven levels to investigate phenolsulfonphthalein excretion and number of cough in mice and the influence of the combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta at different dose or ratio on their expectorant and antitussive effects. A demonstration test was conducted by choosing significant ratio and dose. **Result:** Combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta at most ratios can increase the phenolsulfonphthalein excretion in mice. According to the regression analysis, Trichosanthis Fructus had an expectorant effect in mice. And the expectorant effect of the combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta was not lower than that of the single administration of Trichosanthis Fructus in mice. At the rate of 1:2 between Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta, the expectorant effect of the combined administration was almost the worst. Both Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta at all ratios decreased the times of cough. According to the regression analysis, the combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta had good antitussive effect, but they had not an interactive effect with each other. **Conclusion:** The combined administration of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta could decrease the expectorant effect of Trichosanthis Fructus, but had no effect on the antitussive effect of Trichosanthis Fructus.

[收稿日期] 20151001(004)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB505300, 2011CB505305);国家自然科学基金面上项目(81173628)

[第一作者] 孙丹妮,在读硕士,从事中药药理研究,Tel:010-64014411-2869,E-mail:554785365@qq.com

[通讯作者] *林娜,研究员,从事中药药性理论和中药药理研究,Tel:010-64014411-2869,E-mail:linna888@163.com

[Key words] eighteen incompatible pairs; uniform design; *Trichosanthis Fructus*; *Aconiti Radix Cocta*; expectorant effect; antitussive effect

乌头配伍瓜蒌为“十八反”的禁忌内容,尽管研究学者们围绕着其毒性及物质基础开展了大量研究并提供了部分相反的证据^[1-5],但临床仍不乏有应用者^[6-7]。为了给临床的合理用药提供依据,本课题组多年来从观察十八反组对是否具有干扰、改变、降低或消除反药组合药效作用的角度进行了实验研究,并提出“倘若相反配伍不导致毒性增加,也不等同于安全有效”,“妨害治疗的药物也不能同用”的学术观点^[8]。本课题拟以瓜蒌的功效为药理基础,通过均匀设计分析法,评估瓜蒌与制川乌不同配比和剂量变化对小鼠祛痰、镇咳作用的影响,从而为十八反妨害治疗的实质研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 ICR 小鼠,雄性,体重 18 ~ 22 g,来源于中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,动物合格证号 SCXK(军)2012-0004。

1.2 药物及试剂 制川乌产自四川江油,瓜蒌产自河北,均购自北京华邈中药工程技术开发中心;经中国中医科学院中药研究所王孝涛研究员鉴定,分别为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* 的干燥母根的加工炮制品、葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* 或双边栝楼 *T. rosthornii* 的干燥成熟果实。甲醛(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 150422),生理盐水(分析纯,石家庄四药有限公司,批号 1412261907),苯酚红(国药集团化学试剂有限公司,批号 20150311),NaHCO₃(国药集团化学试剂有限公司,批号 2015032)。

1.3 仪器 HF-200 型电子天平(德国赛多利斯公司),SHZ(Ⅲ)型循环水式真空泵(河南省予华仪器有限公司),鱼跃超声雾化器(北京康复之家医疗器械连锁经营有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备 将制川乌与瓜蒌分别按表 1 和表 2 均匀设计的不同剂量和配比混合后加入圆底烧瓶中,加 10 倍量蒸馏水,浸泡 1 h;电热套加热,第 1 煎 1.5 h,过滤;第 2 煎加 8 倍量的蒸馏水,煎煮 1.5 h,过滤;合并 2 次滤液。60 °C 旋蒸浓缩,浓缩到实验所需要体积, -20 °C 备用。

2.2 分组与给药 将制川乌、瓜蒌分别作为考察因素,每个因素各设 7 个水平,按均匀设计及其使用表进行安排,共得 7 种配比,具体见表 1。以前期探索

的制川乌镇痛抗炎作用、瓜蒌的祛痰镇咳作用的有效剂量为依据,确定制川乌剂量为 0.34 ~ 25 g · kg⁻¹,瓜蒌为 1.8 ~ 10 g · kg⁻¹。

表 1 瓜蒌与制川乌配伍均匀设计

Table 1 Compatibility of *Trichosanthis Fructus* and *Aconiti Radix Cocta* of uniform design

No.	制川乌	瓜蒌
1	0.34	5.63
2	0.70	2.39
3	1.43	10.0
4	2.93	4.23
5	6.00	1.80
6	12.31	7.49
7	25.00	3.18

小鼠 56 只,随机分为 8 组,每组 7 只,即模型组,配伍 A, B, C, D, E, F, G 组,各配伍组按表 2 设计的剂量灌胃给药,并按每 10 g 小鼠体重 0.2 mL 给药,同时模型组给予生理盐水对照。

2.3 小鼠气管苯酚红分泌实验 按照表 2 剂量和配比,各给药组灌胃制川乌和瓜蒌合煎液,同时模型给予生理盐水对照。每天 1 次,连续给药 3 d,最后 1 次灌胃 1 h 后,每只小鼠腹腔注射 0.5 mL 0.5% 苯酚红溶液。1 h 后处死小鼠,剪开颈前皮肤,分离出气管,在气管上剪 1 个小洞,用磨平的 12 号针头从洞口慢慢插入,血管夹固定。用 1 mL 注射器吸 0.5 mL 5% 碳酸氢钠缓慢推入气管,反复推抽 3 次,将灌洗液抽出注入试管。按上述方法连续操作 3 次。分别取 0.2 mL 灌洗液注入 96 孔板中,用酶标仪在波长为 595 nm 下测量其吸光度 A。

2.4 小鼠氨水引咳实验 按照表 2 剂量和配比,各组小鼠分别给药和生理盐水。1 h 后,用超声雾化器连接喷雾头,先将 25% 氨水均匀地喷入钟罩内,然后把小鼠置于玻璃钟罩中,开始计时,喷雾 25 s 后,立即取出小鼠,观察并记录 3 min 内小鼠出现的咳嗽次数。

2.5 统计学分析 先用 SAS 9.2 软件进行 Kruskal-Wallis 秩和检验,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,后进行主成分回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠气管酚红分泌量的影响 采用单因素方差分析结果显示,与模型组比较,大部分给药组小鼠的气管酚红分泌量均升高,部分组有显著性差异

表 2 瓜蒌与制川乌配伍均匀设计剂量

Table 2 Dose proportion of *Trichosanthis Fructus* and *Aconiti Radix Cocta* based on uniform design

组别	因素 1	因素 2	总剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	瓜蒌-制川乌
A	1	5	5.97	16.56
B	2	2	3.09	3.41
C	3	7	11.43	6.99
D	4	4	4.38	1.44
E	5	1	7.16	0.30
F	6	6	19.8	0.61
G	7	3	28.18	0.13

($P < 0.05$), 提示在一定的配伍比例和剂量下制川乌与瓜蒌合煎液具有祛痰作用。见表 3。

表 3 制川乌瓜蒌配伍对小鼠气管酚红分泌量及氨水引咳次数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of water decoction of *Trichosanthis Fructus* and *Aconiti Radix Cocta* on phenolsulfonphthalein excretion of trachea and ammomi-elicited cough in mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

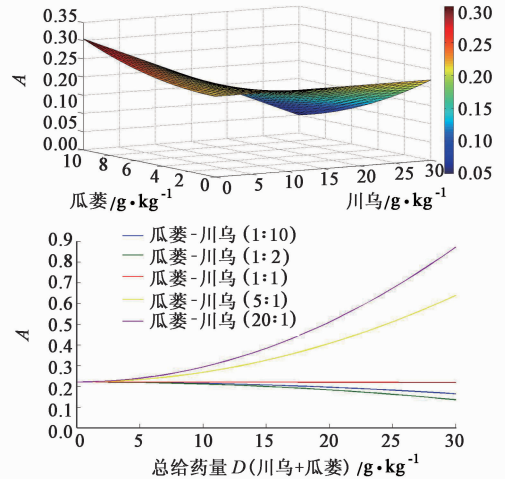
组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	气管酚红量 (A)	咳嗽次数 /次
模型	-	0.17 ± 0.59	65.67 ± 3.90
A	5.97	0.17 ± 0.49	$28.33 \pm 5.31^{2)}$
B	3.09	$0.24 \pm 0.17^{2)}$	$31.83 \pm 2.41^{2)}$
C	11.43	0.18 ± 0.91	$23.00 \pm 2.45^{2)}$
D	4.38	$0.22 \pm 0.14^{1)}$	$30.57 \pm 3.41^{2)}$
E	7.16	$0.24 \pm 0.17^{2)}$	$22.67 \pm 5.70^{2)}$
F	19.80	$0.32 \pm 0.22^{2)}$	$14.83 \pm 4.18^{2)}$
G	28.18	0.19 ± 0.38	$15.86 \pm 3.84^{2)}$

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 4~5 同)。

3.1.1 药物交互作用分析 将瓜蒌与制川乌均匀设计 7 组试验数据进行多元线性回归,以瓜蒌、制川乌分别为自变量 x_1, x_2 , 小鼠气管酚红分泌量为因变量 y_1 , 得拟合方程 $y_1 = 0.2210 + 0.00084x_2^2 - 0.00085x_1x_2$ (相关系数 $R^2 = 0.38, P < 0.0001$), 三维效应图见图 1A。结果显示,瓜蒌与制川乌配伍对增加小鼠气管酚红分泌量存在负交互作用,说明两者合煎液对增加小鼠气管酚红分泌量存在一定的拮抗作用。

3.1.2 气管酚红分泌量与药物配伍比例和用药剂量相关性分析 由方程 y_1 进行外延推论,分别以药物总剂量(瓜蒌 + 制川乌)、不同比例(瓜蒌-制川乌)作为自变量 D, K , 咳嗽次数为相应的因变量 y_1 , 得理论拟合方程 $y_1 = 0.2210 + 0.00084D^2K^2 / (K + 1)^2 - 0.00085D^2K / (K + 1)^2$, 结果见图 1B, 制川乌瓜蒌总剂量小于 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,合煎液对小鼠气管酚红分泌量的影响很小,各组趋于同一水平。当瓜蒌

与制川乌比例 $> 1:1$ 时,合煎液对气管酚红分泌量随总剂量增加而上升,且随着制川乌比例的增加上升速率下降;瓜蒌与制川乌比例 $\leq 1:1$ 时,合煎液对气管酚红分泌量随总剂量增加而下降,且比例为 $1:2$ 时下降速率达到最大。



A. 三维效应; B. 比例-剂量拟合

图 1 瓜蒌与制川乌配伍对小鼠气管酚红分泌量的影响

Fig. 1 Effect of water decoction of *Trichosanthis Fructus* and *Aconiti Radix Cocta* on phenolsulfonphthalein excretion of trachea in mice

3.1.3 验证性实验 取 32 只小鼠分 4 组,即模型组,瓜蒌组 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),制川乌组 ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),瓜蒌 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)制川乌 ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)配伍组,每组 8 只,具体方法同小鼠气管酚红分泌实验,数据采用单因素方差分析。结果见表 4,与模型组比较,制川乌对小鼠气管酚红分泌量没有显著影响,瓜蒌组和瓜蒌配伍制川乌组均显著升高气管酚红分泌量 ($P < 0.05, P < 0.01$);与配伍组比较,瓜蒌组升高气管酚红分泌量但无统计学差异,制川乌组则降低气管酚红分泌量但无统计学差异。表明瓜蒌-制川乌为 $5:1$ 时,配伍降低了瓜蒌的祛痰作用。

表 4 瓜蒌与制川乌配伍对小鼠气管酚红分泌量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of *Trichosanthis Fructus* and *Aconiti Radix Cocta* on concentration of phenolsulfonphthalein excretion in mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

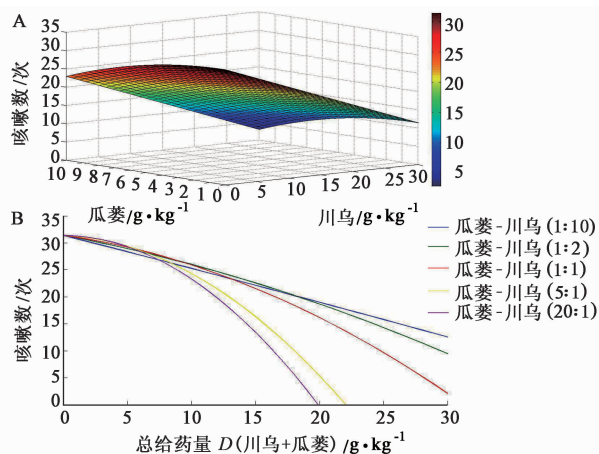
组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	气管酚红量 (A)
模型	-	0.16 ± 0.01
制川乌	2	0.18 ± 0.01
瓜蒌	10	$0.30 \pm 0.03^{2)}$
制川乌 + 瓜蒌	2 + 10	$0.23 \pm 0.02^{1)}$

3.2 对小鼠氨水引咳次数的影响 采用秩和检验

分析,结果显示,与模型组比较,各给药组小鼠咳嗽次数显著降低($P < 0.05$),提示制川乌与瓜蒌合煎液具有镇咳作用。见表 3。

3.2.1 药物交互作用分析 将瓜蒌与制川乌均匀设计 7 组试验数据进行多元线性回归,以制川乌、瓜蒌分别为自变量 x_1, x_2 , 小鼠咳嗽次数为因变量 y_2 , 得拟合方程 $y_2 = 31.404 1 - 0.667 5x_1 - 0.085 7x_2$ (相关系数 $R^2 = 0.26, P < 0.000 1$), 三维效应图见图 2A。结果显示,合煎液降低小鼠咳嗽次数,而且单独的制川乌和瓜蒌均能降低小鼠咳嗽次数,但未见交互作用,两药合用较单用作用增强。

3.2.2 咳嗽次数与药物配伍比例和用药剂量相关性分析 由方程 y_2 进行外延推论,分别以药物总剂量(瓜蒌+制川乌)、不同比例(瓜蒌-制川乌)作为自变量 D, K , 咳嗽次数为相应的因变量 y_2 , 得理论拟合方程 $y_2 = 31.404 1 - 0.667 5D / (K + 1) - 0.085 7D^2 K^2 / (K + 1)^2$, 结果见图 2B, 随着制川乌瓜蒌总剂量的增加,各给药组对小鼠咳嗽次数的影响呈现下降趋势,且随着瓜蒌在配伍中比例增大,下降速率越快;瓜蒌与制川乌比例 $> 1:1$ 时,小鼠咳嗽次数的下降速率大大增加,且比例为 20:1 时,小鼠咳嗽次数的下降速率最快,当两者总剂量 $> 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 咳嗽次数为 0。



A. 三维效应; B. 比例-剂量拟合

图 2 瓜蒌与制川乌配伍对小鼠氨水引咳次数的影响

Fig. 2 Effect of water decoction of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta on ammomi-elicited cough in mice

3.2.3 验证性实验 取 32 只小鼠分 4 组,即模型组,瓜蒌组 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),制川乌组 ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),瓜蒌 ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)制川乌 ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)配伍组,每组 8 只,具体方法同小鼠氨水引咳实验。数据采用单因素方差分析,与模型组比较,瓜蒌组、制川乌组和配伍组

均显著降低小鼠氨水引咳次数($P < 0.05$);与配伍组比较,制川乌组咳嗽次数明显增加($P < 0.05$),瓜蒌组咳嗽次数增加但没有显著差异。提示瓜蒌和制川乌单用均具有镇咳作用,二者 5:1 配伍时明显增强镇咳作用。见表 5。

表 5 瓜蒌与制川乌配伍对小鼠氨水引咳次数的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effects of Trichosanthis Fructus and Aconiti Radix Cocta on ammomi-elicited cough in mice($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	咳嗽数/次
模型	-	45.00 \pm 6.77
制川乌	2	29.00 \pm 3.30 ¹⁾
瓜蒌	10	14.86 \pm 1.70 ²⁾
制川乌+瓜蒌	2+10	10.43 \pm 1.34 ²⁾

4 讨论

瓜蒌与乌头能否配伍,自古至今都存有争议。研究学者们曾针对反药组合的毒性及物质基础进行了大量的研究^[1-5],近年围绕二者配伍药效作用发生变化的实验研究也时有报道^[1,9-10]。笔者在先前有关“妨害治疗”的相关研究中,发现十八反反药组对配伍应用时,除了一方功效可被另一方抵消或降低外,双方的疗效也可以相互干扰^[8]。目前所报道的瓜蒌与乌头配伍药效研究中,仅涉及到了配伍组对乌头镇痛和强心的影响作用^[1,9-10],而对瓜蒌祛痰镇咳功效的影响则尚未见报道。

本研究采用均匀设计法旨在观察瓜蒌与制川乌在不同配比和剂量条件下对小鼠祛痰、镇咳作用的干预情况,以了解二药配伍后引起瓜蒌药效变化的药物配合比例和剂量条件。已知均匀设计是由我国著名数学家王元和方开泰创立的一种将数论与多元统计相结合的试验设计方法。该法主要通过让试验点在其试验范围内“均匀分散”,使每个试验点更具代表性。同时,可通过计算机运用多元逐步回归统计分析各实验因素对实验结果的影响,得出理论的最佳优化实验参数。该方法为中药复方的配伍理论及制剂工艺优化展开了一条新的探索思路和方法,为复方中各味中药的剂量配比优化提供了可能^[11]。引人注目的是,均匀设计方法目前也已开始运用于中药十八反配伍禁忌研究中^[11-20]。

气管酚红分泌实验结果显示,瓜蒌与制川乌合煎液多数配比剂量均具有祛痰作用。经回归分析结果表明,在瓜蒌 $1.8 \sim 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和制川乌 $0.34 \sim 25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (分别等效于 2015 年版《中国药典》瓜蒌用量低限的 $0.968 \sim 5.378$ 倍和高限的 $0.581 \sim 3.226$

倍,川乌用量低限的 1.097 ~ 80.645 倍和高限的 0.548 ~ 40.323 倍)剂量范围内,单独的瓜蒌有祛痰作用,单独的制川乌无此效应,而合煎液中制川乌能拮抗瓜蒌祛痰作用。进一步的气管酚红量与配比剂量的相关性分析结果显示,当瓜蒌与制川乌比例 > 1:1 时,合煎液对气管酚红分泌量随总剂量增加而上升,且随着制川乌比例的增加上升速率下降;瓜蒌与制川乌比例 ≤ 1:1 时,合煎液对气管酚红分泌量随总剂量增加而下降,且比例为 1:2 时下降速率达到最大。提示制川乌拮抗瓜蒌的祛痰作用,且其拮抗作用强度随制川乌比例的增加而增强,当瓜蒌与制川乌比例为 1:2 时拮抗作用达到最大。经实验验证进一步表明,单独瓜蒌有祛痰作用,而单独制川乌没有祛痰作用,瓜蒌-制川乌比例为 5:1 时,制川乌具有降低瓜蒌祛痰作用的趋势。

来自氨水引咳实验的结果说明了在制川乌 0.34 ~ 25 g·kg⁻¹ 和瓜蒌 1.8 ~ 10 g·kg⁻¹ 剂量,合煎液能显著减少小鼠咳嗽次数。经回归分析可知,单独的瓜蒌与制川乌都有镇咳作用,合煎液的镇咳作用是二者镇咳作用的叠加,但二者之间没有交互作用。咳嗽次数与配比剂量的相关性分析结果显示,二者配伍的镇咳作用随着制川乌瓜蒌总剂量的增大而加强,当瓜蒌在配伍中比例增加时,镇咳强度越大,当瓜蒌-制川乌比例为 20:1 时,小鼠咳嗽次数的下降速率最快,镇咳作用强度最大。经实验验证进一步表明单独的制川乌和瓜蒌都有镇咳作用,比例为 5:1 时,二者配伍较单独应用镇咳作用均大大增强。

综上,本研究通过均匀设计法考察并证明了瓜蒌与制川乌配伍能拮抗瓜蒌的祛痰作用,且当瓜蒌与制川乌配伍比例为 1:2 时拮抗作用最强,但二者配伍对镇咳作用却没影响。相关的研究结果将为十八反配伍理论的深入研究提供实验参考。

[参考文献]

[1] 尹航. 川乌配伍瓜蒌药效学及毒性研究[D]. 长春:长春中医药大学,2012.
[2] 马瑜红,李玲,阮耀,等. 附子与瓜蒌配伍对大鼠心、肝、肾脏的毒性作用[J]. 中国老年学杂志,2011,31(22):4399-4401.
[3] 程显怡,马骏,李强,等. 附子与瓜蒌不同配比急性毒性比较[J]. 西部中医药,2013,26(3):13-15.
[4] 许妍妍,程丽丽,李遇伯,等. RRLC-QTOF/MS 研究不同比例制川乌与瓜蒌配伍前后化学成分变化[J]. 中草药,2013,44(17):2372-2379.
[5] 罗国龙,黄汉清. 白藜瓜蒌反草乌川乌的毒理研究

[J]. 中国医院药学杂志,1987,7(7):318-320.
[6] 史广宇,单书健. 当代名医临证精华·冠心病专辑[M]. 北京:中医古籍出版社,1988:190-194.
[7] 林通国. 中药“十八反”之研究——250 例拮抗丸的应用分析[J]. 成都中医学院学报,1981,3(3):58-61.
[8] 高晓山,陈馥馨,刘林祥,等. 中药十八反的新涵义——妨害治疗[J]. 中国药学杂志,1992,17(12):754.
[9] 赖晓艺,庄朋伟,卢志强,等. “半蒌贝菝及攻乌”反药组合对制川乌镇痛作用的影响[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(1):32-35.
[10] 郭桂森,肖庆慈. 瓜蒌与黑附片、炙川乌、炙草乌配伍后部分药理实验之初步研究[J]. 云南中医学院学报,1984,4(4):40-52.
[11] 徐维佳,周海虹,陈少东. 均匀设计在中药复方研究中的应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):236-239.
[12] 林雅,徐颖,尚尔鑫,等. 基于均匀设计法评价藜芦对人参扶正功效的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):165-170.
[13] 刘春芳,谭淑芳,王丹华,等. 基于均匀设计法的制川乌与生半夏配伍药效研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(13):2169.
[14] 谭淑芳,刘春芳,王春生,等. 基于均匀设计法评价制川乌与川贝、浙贝反药配伍组合的镇痛和祛痰镇咳作用[J]. 中国中药杂志,2013,38(16):2706-2713.
[15] 林雅,尚尔鑫,徐颖,等. 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(3):124-128.
[16] 王茜,钟赣生,王宏蕾,等. 甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠心肾功能及病理形态的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(12):3527-3531.
[17] 王茜,钟赣生,王宏蕾,等. 甘遂半夏汤中甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠生物效应影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):177-181.
[18] 李怡文,钟赣生,柳海艳,等. 基于均匀设计的海藻玉壶汤中海藻与甘草不同比例配伍对甲状腺肿大模型大鼠肝功能及病理形态的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1295-1300.
[19] 衡晴晴,卞勇,李璘,等. 海藻,大戟,甘遂和芫花分别与不同剂量的甘草配伍对小鼠肠功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):374-378.
[20] 卢丹丹,卞勇,李璘,等. 基于均匀设计法评价甘遂与甘草反药组合对小鼠肠功能的影响[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(2):143-146.

[责任编辑 周冰冰]