

· 药物代谢 ·

基于黄连解毒汤药动学的差异性优化
中药复方制备工艺

何凤¹, 顾晓莹¹, 郭立玮¹, 钱志磊¹, 朱华旭^{1*}, 唐于平²

(1. 南京中医药大学中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029;
2. 江苏省方剂重点实验室, 南京 210029)

[摘要] 目的:以黄连解毒汤为例,基于中药复方药物动力学原理优化中药复方制备工艺。方法:大鼠分别灌胃给予不同制备工艺所得黄连解毒汤全方提取物Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ,于不同时间点采集血浆样品,以黄连解毒汤全方中含量较高的栀子苷为检测指标,采用HPLC测定不同时间点的血药浓度,绘制药-时曲线,应用DAS 2.0软件拟合药动力学参数。结果:不同制备工艺所得黄连解毒汤全方提取物中栀子苷的药动学特征相差较大。全方水提取沉淀物组的药-时曲线下面积(AUC)最小且消除最快;全方水提去沉淀物组的AUC_(0-∞)与全方水提物组及全方水提醇沉精制物组的AUC_(0-∞)相比存在显著性差异($P < 0.05$);全方水提醇沉精制物组中栀子苷的药-时曲线呈现平缓的趋势;全方水提物组的最大血药浓度(C_{max})最大,但是消除较全方水提醇沉精制物组快。结论:通过不同工艺产物中栀子苷的药代动力学特征的比较,提示中药复方的制备工艺可根据临床给药剂型、给药时间间隔的需求而采用不同的制备工艺,为初步评价中药复方全方的制备工艺研究提供了一种新思路。

[关键词] 黄连解毒汤;制备方法;栀子苷;药代动力学;中药复方
[中图分类号] R283.6 R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)10-0165-05
[DOI] CNKI:11-3495/R.20120313.1302.009 [网络出版时间] 2012-03-13 13:02
[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120313.1302.009.html>

Evaluation of Muti-herbs Remedy Prepared Differently based on
Pharmacokinetic Variations of Huanglian Jiedu Decoction

HE Feng¹, GU Xiao-ying¹, GUO Li-wei¹, QIAN Zhi-lei¹, ZHU Hua-xu^{1*}, TANG Yu-ping²

(1. Jiangsu Key Laboratory Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing
University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
2. Separation Engineering of Chinese Traditional Medicine Compound, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the preparation progresses of muti-herbs remedy, based on pharmacokinetic theory, taken Huanglian Jiedu decoction (HLJDT) example. **Method:** The plasma samples were collected at different time points, after oral administration of products of HLJDT by four different preparation methods, RP-HPLC was used to determine plasma levels of geniposide which was an index component and higher levels of HLJDT, then concentration-time curve was drawn. And DAS 2.0 software was used to simulate the corresponding pharmacokinetic parameters. **Result:** Specificity and accuracy of the method were in line with the requirements of biological sample analysis. The analytical results showed that plasma concentration was a larger difference between the oral products made from the same formula HLJDT, but prepared in a different way. The

[收稿日期] 20111013(003)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(30873450);江苏省教育厅‘青蓝工程’项目(2008)
[第一作者] 何凤,硕士,从事中药复方生物药剂学与药代动力学及新药研发,Tel:15950572468,E-mail:norway699@126.com
[通讯作者] *朱华旭,博士,副研究员,从事中药复方复杂体系物质基础与生物药剂学研究及新药研发,Tel:025-86798393,E-mail:Huaxu72@yahoo.com.cn

AUC of sediment group of aqueous extract of the multi-herbs remedy (Ⅲ) was minimum and elimination of that was fastest; there was a significant difference comparing the $AUC_{(0-\infty)}$ between aqueous extract of the multi-herbs remedy without sediment (Ⅱ) and aqueous extract of the multi-herbs remedy (Ⅰ) and the whole side of water extraction and alcohol precipitation refined extract group (Ⅳ) ($P < 0.05$); the concentration-time curve of geniposide in sample Ⅳ showed flat trend; the C_{max} of geniposide in aqueous extract of the multi-herbs remedy was the largest, but elimination of it was more faster than that of sample Ⅳ. **Conclusion:** comparing the pharmacokinetics of the four products prepared by different ways, prompted that the preparation processes of multi-herbs remedy on pharmacokinetics studies could be based on the demands of clinical drug formulations and that of dosing interval, which preliminarily provided a new idea to evaluate preparation processes of multi-herbs remedy.

[Key words] Huanglian Jiedu decoction; preparation means; geniposide; pharmacokinetic; multi-herbs remedy

经典的中药药代动力学是借助于动力学原理, 研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的动态变化规律及其体内时量关系并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科。目前对于中药复方的研究主要是以复方中化学成分清楚的药味和基础研究已明确的有效成分作为检测指标, 以此反映复方整体的体内动力学过程。近年来, 根据血清药理学研究进展和不同的研究目的, 有学者在中药复方全方体内外化学成分变化的基础上, 基于药动学原理, 提出了中药复方的制备工艺问题, 如王建农等^[1]比较了 IBS 复方水煎液和乙醇提取物两种提取工艺制备产物的吸收入血成分的差异, 林雪玲等^[2]比较了黄连解毒散超微粉与细粉给家兔灌服后栀子苷的药动学差异, 提示不同制备方法对复方中有效成分或入血成分的药动学性质有影响。近年来, 国内外学者对黄连解毒汤等中药复方中栀子苷的药动学性质报道较多^[3-9]。研究发现, 在相同给药剂量情况下, 栀子苷呈现不同的房室模型, 究其原因可能是由于给药样品制备工艺的差异所导致的。在查阅相关文献、课题组前期研究及分析黄连解毒汤煎煮过程中沉淀的形成原因的基础上^[10-14], 本研究以 4 种工艺制备黄连解毒汤全方提取物: 全方水煎煮提取物 (Ⅰ)、全方水煎煮去沉淀物 (Ⅱ)、全方水煎煮沉淀物 (Ⅲ)、全方水煎煮乙醇精制物提取物 (Ⅳ) 为模型药物, 分析比较黄连解毒汤不同提取物中栀子苷在大鼠体内药动学的差异性, 优化中药复方全方给药样品的制备工艺, 以期发现适合临床用药的中药复方制备工艺, 并进一步为临床用药提供依据。

1 材料
1.1 药材 黄连 Fructus Gardeniae (产地四川, 批号 091017), 栀子 Cortex Phellodendri Chinensis (产地江

西, 批号 091017), 黄芩 Radix Scutellariae (产地山西, 批号 091017), 黄柏 Rhizoma Coptidis (产地四川, 批号 091201), 均购自安徽亳州市中药饮片厂。经本校生药学教研室吴启南教授鉴定, 符合 2010 年版《中国药典》规定。

1.2 试剂及对照品 乙腈、甲醇为色谱纯 (Merck 公司), 水为双蒸水, 其余试剂均为分析纯。栀子苷对照品 (批号 110749-200511, 中国药品生物制品检定所)。

1.3 仪器 Waters 高效液相色谱仪 (515 泵, 2487 紫外检测器, 浙江大学智能信息研究所 N2000 色谱工作站), TGL-16C 型离心机 (上海安亭科学仪器制造厂), 微量移液器 20, 200, 1 000 μL (德国 Eppendorf 公司), MTN-2000W 型氮气浓缩仪 (天津奥特赛恩斯仪器有限公司), Libror AEL-40SM 型 1/10 万电子分析天平 (日本岛津公司), WH-90A 型微型混合器 (上海亚荣生化仪器厂), KQ3200 nE 型医用数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司), RE3000-A 型旋转蒸发器 (上海羌强仪器设备有限公司)。

1.4 动物 SD 大鼠, 雄性, 体重 280 ~ 300 g, 清洁级, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 合格证号 SCXK (沪) 2007-0005。

2 方法

2.1 色谱条件 Benetnack SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm , 江苏汉邦公司), 流动相 乙腈-水 (15:85), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 238 nm, 灵敏度 0.05 AUFS, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 进样体积 5 μL 。

2.2 黄连解毒汤不同工艺产物制备

2.2.1 全方水提取物 (Ⅰ) 的制备 称取黄连、黄芩、黄柏、栀子 (3:2:2:3) 共 300 g, 加 10 倍量水煎煮 1.5 h, 过滤, 得一煎液; 滤渣再加入 8 倍量水煎煮

1.5 h,过滤,得二煎液。合并两次滤液,浓缩得浸膏后真空干燥,得全方水提取物 I (HPLC 测得其中栀子苷质量分数为 $0.988\ 3\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。

2.2.2 全方去沉淀水提物(Ⅱ)及全方水提取沉淀物(Ⅲ)的制备 称取黄连、黄芩、黄柏、栀子(3:2:2:3)共 300 g,加 10 倍量水煎煮 1.5 h,过滤,得一煎液;滤渣再加入 8 倍量水煎煮 1.5 h,过滤,得二煎液。合并两次滤液,经 $5\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,得到上清液和沉淀物,上清液浓缩得浸膏后真空干燥,沉淀物直接真空干燥,分别得到全方去沉淀水提物 Ⅱ (HPLC 测得其中栀子苷质量分数为 $0.202\ 8\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$),全方水提取沉淀物 Ⅲ (HPLC 测得其中栀子苷质量分数为 $0.020\ 2\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。

2.2.3 全方水提醇沉精制物(Ⅳ)的制备 称取黄连、黄芩、黄柏、栀子(3:2:2:3)共 300 g,加入 10 倍量 70% 乙醇煎煮 1.5 h,过滤,得一煎液;滤渣再加入 8 倍量 70% 乙醇煎煮 1.5 h,过滤,得二煎液。合并两次滤液,回收乙醇后再真空干燥,得全方水提醇沉精制物 Ⅳ (HPLC 测得其中栀子苷质量分数为 $0.558\ 3\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。

2.3 血浆样品的采集及处理

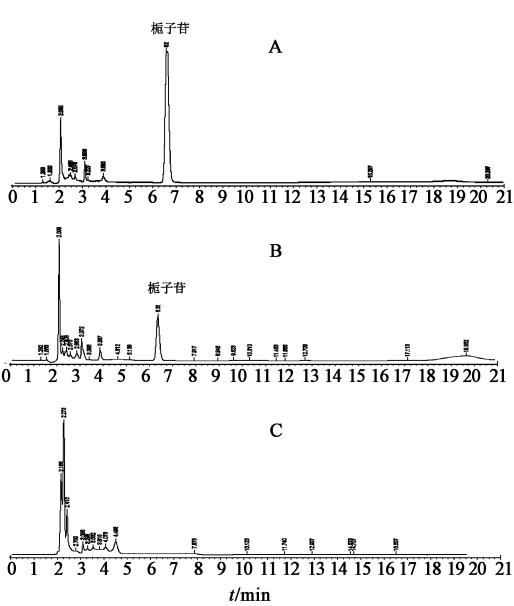
2.3.1 血浆样品的采集 大鼠给药前禁食 12 h,自由饮水,将大鼠随机分为黄连解毒汤全方水提取物组(Ⅰ),全方去沉淀水提物组(Ⅱ),全方水提取沉淀物组(Ⅲ),全方水提醇沉精制物组(Ⅳ),每组 6 只。给药剂量各组按栀子苷计均为 $6.08\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,分别于给药前及给药后 0.083,0.167,0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0,12.0,24.0 h 眼眶取血 0.5 mL,置于肝素钠试管中, $5\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取上层血浆,置于 $-40\ ^\circ\text{C}$ 条件下保存,备用。

2.3.2 血浆样品的预处理 取 100 μL 血浆样品,置于具塞离心管中,加入 $0.01\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的冰醋酸 50 μL 、无水甲醇 400 μL 沉淀蛋白,涡旋混合 2 min, $8\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min;上清液于 $40\ ^\circ\text{C}$ 水浴 N_2 吹干,残渣用 100 μL 甲醇复溶,涡旋混匀 2 min, $8\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液,得血浆样品液,备用。

2.4 方法学建立与考证

2.4.1 专属性试验 在 2.1 项色谱条件下,空白加标血浆样品中栀子苷的保留时间为 6.572 min,给药 0.5 h 后血浆样品中栀子苷的保留时间为 6.355 min,空白血浆在相同保留时间处无吸收峰,见图 1。

2.4.2 标准曲线绘制 精密称取栀子苷对照品 1.72 mg,置于 10 mL 量瓶中,甲醇定容,得质量浓度



A. 空白加标样;B. 给药血浆;C. 空白血浆

图 1 栀子苷的 HPLC

为 $0.172\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液 I,将对照品溶液 I 依次稀释 2,4,8,16,32,64,128,256 倍,取 8 份 100 μL 空白血浆,置具塞试管中并加入不同质量浓度的栀子苷对照溶液各 100 μL ,172.00,86.00,43.00,21.50,10.75,5.38,2.69,1.34,0.67 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的样品,按 2.3.2 操作,依法测定,以栀子苷峰面积(Y)对浓度(X)作图。结果表明栀子苷在 $0.6719\sim172\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 呈良好线性关系,回归方程为 $Y=182\ 454\ X-257\ 40$, $R^2=0.998\ 4$ 。

2.4.3 精密度试验 配制栀子苷质量浓度为 2.69,10.75,43.00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 血浆,按 2.3.2 操作,依法测定,计算日内和日间精密度(表 1)。结果表明,该分析方法的日内 $\text{RSD}<9\%$ ($n=6$),日间 $\text{RSD}<11\%$ ($n=6$),当血浆浓度较低时,虽日间差异较大,但能满足生物样品测定的要求。

表 1 栀子苷日内差与日间差精密度($n=6$)

质量浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	
	日内差	日间差
2.69	4.60	8.93
10.75	8.57	10.65
43.00	5.41	6.38

2.4.4 回收率试验 配制栀子苷质量浓度为 2.69,10.75,43.00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 血浆,按 2.3.2 操作,依法测定。将栀子苷峰面积代入标准曲线方程计算出

血浆中栀子苷浓度,以测得值与加入值之比计算回收率。结果表明低、中、高 3 种浓度血浆样品的回收率分别为 $(85.55 \pm 8.15)\%$, $(87.08 \pm 10.39)\%$, $(97.03 \pm 9.12)\%$ 。

2.4.5 冻融稳定性试验 配制 2.69,10.75,43.00 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 3 种不同质量浓度的空白血浆加标溶液,放置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏,24 h 后于室温下解冻,反复 3 次,考察冻融周期对样品稳定性的影响。结果表明大鼠血浆中栀子苷反复 3 次冻融后稳定,低、中、高 3 种浓度的 $\text{RSD} \leq 10\%$ 。

2.4.6 血浆药物浓度测定与统计方法 取各给药组各时间点含药血浆样品 100 μL ,按 2.3.2 操作,依法测定,记录色谱峰面积,以标准曲线法计算栀子苷的血药浓度,所得的血药浓度数据采用 DAS 2.0 程序处理,提取药动学参数,并采用 SPSS 18.0 对所得的药动学数据进行方差分析。

3 结果

3.1 血浆药物浓度检测结果与药动学参数 大鼠灌胃给予不同制备工艺的黄连解毒汤后,其药时曲线见图 2。所得的血药浓度数据采用 DAS 2.0 程序处理,药动学参数见表 2。

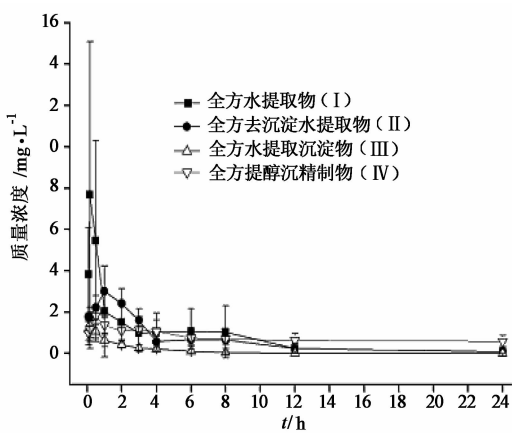


图 2 不同制备工艺的黄连解毒汤中栀子苷的药-时曲线

表 2 不同制备工艺黄连解毒汤中栀子苷的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

药代动力学参数	全方水提取物(I)	全方去沉淀水提物(II)	全方水提取沉淀物(III)	全方水提醇沉精制物(IV)
$\text{AUC}_{(0 \sim t)} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	15.53 ± 6.46	13.45 ± 2.78	2.39 ± 0.67	17.78 ± 5.43
$\text{AUC}_{(0 \sim \infty)} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	29.61 ± 22.18	14.14 ± 2.74	3.03 ± 0.90	31.58 ± 27.03
$\text{MRT}_{(0 \sim t)} / \text{h}$	4.93 ± 2.82	4.84 ± 1.74	1.64 ± 0.70	9.84 ± 1.77
$\text{MRT}_{(0 \sim \infty)} / \text{h}$	10.17 ± 6.65	5.61 ± 1.91	2.93 ± 1.51	20.84 ± 16.52
$t_{1/2\alpha} / \text{h}$	3.93 ± 3.62	3.67 ± 1.41	2.05 ± 1.11	12.15 ± 9.08
$T_{\max} / \text{h}$	0.35 ± 0.35	1.33 ± 0.52	0.20 ± 0.16	1.08 ± 1.42
$C_{\max} / \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	9.46 ± 6.69	3.3 ± 0.65	1.91 ± 0.58	1.94 ± 0.32

3.2 统计分析结果 直观比较分析 4 种工艺制备产物各时间点的血药浓度,发现样品Ⅲ的血浆样品在 12 h 便检不出栀子苷, $C_{\max}$, $t_{1/2\alpha}$, $\text{AUC}_{(0 \sim t)}$, $\text{MRT}_{(0 \sim t)}$ 较其他 3 组均小; I 与 II 相比,上述药动学参数均优于 II ;样品 IV 血浆中栀子苷的 $t_{1/2\alpha}$ 较样品 I 长,但其 $C_{\max}$ 较 I 小。样品 I 的 $C_{\max}$ 为 IV 的 4.88 倍,样品 IV 的 $t_{1/2\alpha}$ 为样品 I 的 3.09 倍;样品 I 的 $C_{\max}$, $T_{\max}$, $\text{AUC}_{(0 \sim \infty)}$ 与 IV 相比较,方差分析结果显示两样品的 $C_{\max}$ 存在显著性差异 ($P < 0.05$) ; $T_{\max}$, $\text{AUC}_{(0 \sim \infty)}$ 均无统计学意义;样品 II 的 $\text{AUC}_{(0 \sim \infty)}$ 与样品 I 和 IV 相比较,均存在显著性差异 ($P < 0.05$) 。

4 讨论

有研究报道^[15]指出药动/药效结合模型在新药临床研究中起重要作用,其中心思想是药物的血药浓度更能指导临床给药剂量的确定。综合比较 4 种制备工艺的黄连解毒汤中栀子苷的药动学参数,分析显示在给药剂量相同的情况下,样品 IV 中栀子苷

在体内的停留时间较样品 I 长,但其最大血药浓度较样品 I 小且存在显著性差异,样品 I 中栀子苷在 0.35 h 达到最大血药浓度,样品 IV 中栀子苷虽然最大血药浓度低,但是其总的 AUC 与 I 相比,无显著性差异且药-时曲线呈现平缓的趋势。这些差异性提示临床用药时,可以先使其在较短的时间内达到血药浓度,然后再给予缓释的制剂,这样可以在达到要求的血药浓度的同时还能使血药浓度维持更长的时间,对于制剂的改进可以制成双层制剂——速效与长效制剂的联合体。综合上述分析,明确中药复方不同制备方法的有效成分的药动学性质,对于临床指导合理用药,中药复方制剂的制备工艺的优化具有重要意义。

现代药代动力学研究表明,药物具有合适的油水分配系数才能被较好的吸收。对于同时含有水溶性及脂溶性药效成分的中药复方而言,如何制备样品才能使其药动学性质符合临床用药要求,充分体

现中药复方给药的合理性显得尤为重要。基于此,目前有学者^[1]采用不同的制备方法对复方入血成分进行了定性分析,也有学者^[16]对单味中药的提取工艺以药动学为手段进行了定量研究,但以药动学为手段评价中药复方制备工艺的研究还未见报道。考虑到复方成分的复杂性,先从单一成分入手考察复方的制备工艺,同时文献研究显示只有先明确单一成分的药动学过程,阐明其药代动力学参数,才能以此为基础进一步评价复方全方的制备工艺^[17-19]。

本文研究结果显示,不同制备工艺所得黄连解毒汤全方提取物中栀子苷的体内过程相差较大,这可能是由于不同工艺样品制备时,乙醇与水的溶解能力的差异性使得各制备产物成分种类上存在差异,进而导致吸收过程中及吸收入血后成分间相互作用的不同,从而显示出不同的药动学过程。本文从药代动力学角度比较不同制备工艺所得复方样品的某一主成分吸收程度、速度,初步优选中药复方全方给药样品的制备工艺,不仅为临床制剂研究提出了一种新的复方样品制备工艺的优选手段,而且为临床给药的确定提供了理论依据。

[参考文献]

[1] 王建农,刘建勋. IBS 中药复方不同方法制备样品的比格犬灌胃给药吸收入血成分定性差异及其意义[J]. 世界科学技术, 2008, 10(6):32.

[2] 林雪玲,马玉芳,俞道进,等. 黄连解毒散超微粉有效成分栀子苷在家兔体内的药代动力学研究[J]. 科技导报, 2011, 29(5):51.

[3] 钱智磊,李欢,朱华旭,等. 黄连解毒汤中指标性成分药动学与药效学相关性的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11):122.

[4] 曾明飞,潘林梅,朱华旭,等. 黄连解毒汤中栀子苷在正常及脑缺血大鼠体内的药动学研究[J]. 中草药, 2010, 41(4):617.

[5] 肖学风,乔晓莉,高岚,等. 黄连解毒汤中栀子苷在大鼠体内的药动学研究[J]. 天津中医药, 2008, 25(4):328.

[6] 肖学风,乔晓莉,高岚,等. 黄连解毒汤中三种成分在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(3):13.

[7] 乔晓莉,肖学风,高岚,等. 黄连解毒汤中栀子苷在缺血性脑血管病模型大鼠体内的药动学研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10):2462.

[8] Ran X R, Qiong L, Luo G A, et al. Simultaneous determination of geniposide, baicalin, cholic-acid and hyodeoxycholic acid in rat serum for the pharmacokinetic investigations by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatography B, 2006, 842(1):22.

[9] Sun Y Q, Fang F, Yu X P. Pharmacokinetics of geniposide in Zhi-Zi-Hou-Pu decoction and in different combinations of its constituent herbs [J]. Phytoth Research, 2012, 26(1):67.

[10] 李俊行,祖金祥,刘树民,等. 配伍前后黄连解毒汤中 4 种有效成分含量的对比研究[J]. 中国药房, 2011, 22(23):2153.

[11] 潘林梅,傅佳,朱华旭,等. 黄连解毒汤提取动态过程及沉淀产生机制的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(1):40.

[12] 李欢,朱华旭,潘林梅,等. 黄连解毒汤全方和不同极性部位的活性筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):124.

[13] 朱华旭,李欢,顾晓莹,等. 基于药效学试验的黄连解毒汤大孔树脂精制工艺筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18):1.

[14] 朱华旭,潘林梅,李欢,等. 黄连解毒汤全方与“组合-配伍”提取的比较研究[J]. 中成药, 2010, 32(10):1815.

[15] Jasper D, Silke A D. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(9):713.

[16] 霍仕霞,高莉,彭晓明,等. 基于药代动力学法评价补骨脂提取工艺的研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6):876.

[17] 罗芬,池玉梅,吴皓. 中药代谢动力学研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14):284.

[18] 殷文光,李曼玲,刘淑芝. 中药复方药动学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12):60.

[19] 高会丽,于成瑶,李连达. 中药复方配伍规律研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9):60.

[责任编辑 邹晓翠]