

· 药理 ·

基于代谢组学技术的黄连解毒汤配伍规律研究

柳长凤, 陈平平, 刘树民*, 方圆, 包顺茹, 张翀
(黑龙江中医药大学中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**研究黄连解毒汤组方中君、臣、佐、使药的配伍规律。**方法:**取雄性 Wistar 大鼠 54 只,分为空白组、模型组、黄连组、黄连-黄芩组、黄连-黄芩-黄柏组、黄连解毒汤组;模型组和各给药组于大鼠背部皮下注射 2,4-二硝基苯酚(25 mg·kg⁻¹大鼠体质量)造模;各给药组于造模前 30 min ig 给予黄连、黄连-黄芩、黄连-黄芩-黄柏、黄连解毒汤 1 次(分别为 7.2, 12, 16.8, 24 g 生药/kg 大鼠体质量);收集造模后 1, 3, 5, 7, 13, 22 h 各时间点的尿液,尿液样品进 UPLC-TOF/MS 检测分析,质谱数据采用 MarkerLynx XS 软件统计分析,并采用主成分分析法(PCA)和正交偏最小二乘-判别分析法(OPLS-DA)对获得的数据进行处理。**结果:**在得分图中,黄连组与模型组混为一组,黄连-黄芩组与模型组较接近,离空白组较远,黄连-黄芩-黄柏组与模型和空白组显著聚类区组,并且与空白组较接近,黄连解毒汤组与模型组和空白组显著聚类区组,与它们的距离相当;同时黄连、黄连-黄芩、黄连-黄芩-黄柏和黄连解毒汤各给药组分别对 33, 15, 36, 40 个生物标志物具有干预作用,综合评价各实验组对热病证候的整体代谢和生物标志物的干预作用,结果黄连解毒汤全方作用最好,黄连-黄芩-黄柏次之,黄连作用第三,黄连-黄芩的干预作用最弱。**结论:**黄连作为方中君药发挥主要的药理作用,黄柏和栀子作为佐使药也发挥了其各自的作用,但黄芩作为臣药的地位有待商榷。

[关键词] 黄连解毒汤;配伍规律;代谢组学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0146-07

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120504.1223.025.html>

[网络出版时间] 2012-05-04 12:23

Study on the Compatibility Rule of Huanglian Jiedu Tang Based on Metabonomics

LIU Chang-feng, CHEN Ping-ping, LIU Shu-min*, FANG Yuan, BAO Shun-ru, ZHANG Chong
(Institute of Traditional Chinese Medicine Heilongjiang University of Chinese Medicine,
Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To study the compatibility rule of Huanglian Jiedu Tang based on metabonomics.
Method: Fifty-four male Wistar rats were randomly divided into six groups including control group, model group, Huanglian group, Huanglian-Huangqin group, Huanglian-Huangqin-Huangbai group and Huanglian Jiedu Tang group. The treatment groups were orally administrated with corresponding drug at a dose of 7.2, 12, 16.8, 24 g crude drug·kg⁻¹, respectively. Thirty minute later, the model group and treatment groups were injected with a DNP solution (sc, 25 mg·kg⁻¹). The urine of rats was collected during period of 0-1, 1-3, 3-5, 5-7, 7-13, 13-22 h, respectively. The urine samples were analyzed by UPLC-TOF/MS and the urine mass spectrometry data were processed by MarkerLynx XS software and analyzed further by principal component analysis (PCA) and orthogonal

[收稿日期] 20111015(010)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2007CB512608)

[第一作者] 柳长凤, 博士, 助理研究员, 从事中药药效物质基础研究及中药药性理论研究, Tel: 13503658915, E-mail: liuchangfeng1976@126.com

[通讯作者] * 刘树民, 博士后, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药效物质基础研究及中药药性理论研究, Tel: 0451-87266988, E-mail: lsm@hljucm.net

partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA). **Result:** In the score plot, the Huanglian group was mixed with model group, the Huanglian-Huangqin group was close to model and farther away from the control group, the Huanglian-huangqin-huangbai group, the model and control group were distributed in 3 clusters in the principal components analysis diagram without overlap, and closer to the control group, the Huanglian Jiedu Tang group, the model group and control group were distributed in 3 clusters in the principal components analysis diagram without overlap, and their distances were identical; meanwhile, 33, 15, 36, 40 biomarkers were respectively interfered by the Huanglian, Huanglian-Huangqin, Huanglian-Huangqin-Huangbai and Huanglian Jiedu Tang groups. After comprehensively evaluating the intervention effect of treatment groups according to the overall metabolism of fever syndrome and endogenous biomarker variations, we found that the order of effect strength was Huanglian Jiedu Tang, Huanglian-Huangqin-Huangbai, Huanglian, Huanglian-Huangqin. **Conclusion:** Huanglian as the monarch herb play a major pharmacological action; Huangbai and Zhizi as the assistant and guide herbs also play their respective roles; however Huangqin as the minister herb is to be discussed.

[**Key words**] Huanglian Jiedu Tang; compatibility rule; metabonomics

黄连解毒汤方出《肘后备急方》,名见《外台秘要》引崔氏方,由黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味中药按 3:2:2:3 比例配伍组成,其中以黄连泻心火、兼泻中焦之火为君;黄芩清肺热、泻上焦之火为臣;黄柏泻下焦之火,栀子通泻三焦之火,导热下行,合为佐使,共奏泻火解毒之功,为泻火解毒的基础方剂,主治三焦火毒证^[1],有诸多药理作用^[2-3],其化学成分相当复杂,主要包括生物碱类、黄酮类和环烯醚萜类等 3 大类活性成分^[4]。

现代对黄连解毒汤的研究多是关于其化学成分和药理作用^[5],但对其方中 4 味中药君臣佐使的配伍研究较少,也主要集中在化学成分的研究^[6-8],基于病证研究其配伍规律的少有报道,因此,本研究借助代谢组学技术,利用黄连解毒汤干预复制的热病证候模型,研究方中君、臣、佐、使药的作用及组方的合理性,试图明晰黄连解毒汤组方配伍的科学内涵。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠,清洁级,体质量为 (200 ± 20) g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号 SCXK(京)2007-0001,大鼠于室内保持 12 h 光照、12 h 避光循环饲养,给予标准饲料和饮用水,且控制室内温度为 (22 ± 1) °C、相对湿度在 50% 左右。

1.2 仪器 美国 Waters Acquity™ UPLC 液相色谱仪(四元梯度泵-在线真空脱气机-自动进样器-二极管阵列检测器-柱温箱),美国 Waters LCT Premier XE 飞行时间质谱仪(电喷雾离子源-正负离子扫描方法-Lockspray),MassLynxV4.1 工作站,电子数字式温度计 MC-612 型(欧姆龙有限公司),电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),KQ-50B 超声

波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),KDC-160HR 高速冷冻离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司)。

1.3 药品 所选黄连、黄柏产自四川,黄芩产自黑龙江,栀子产自江西,经黑龙江中医药大学中医药研究院王连芝副研究员鉴定为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎,芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 除去粗皮的干燥树皮,唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi. 的干燥根,茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis. 的干燥成熟果实。

供试药品的制备:分别取经适当粉碎的黄连、黄连-黄芩(3:2)、黄连-黄芩-黄柏(3:2:2)、黄连-黄芩-黄柏-栀子(3:2:2:3)各 600 g,一煎加 10 倍的水煎煮 1 h,二煎加 8 倍量的水煎煮 1 h,合并煎液,浓缩干燥,研成细粉备用。

1.4 试剂 2,4-二硝基苯酚分析级,上海华东师范大学化工厂,乙腈为色谱级,墨克公司,甲酸色谱级,美国霍尼韦尔公司,屈臣氏蒸馏水,亮氨酸-脑啡肽, Sigma 公司,氢氧化钠分析级。

2,4-二硝基苯酚溶液制备:精密称取 2,4-二硝基苯酚 500 mg,置于 150 mL 生理盐水中,滴加 5 mol·L⁻¹ 的 NaOH 溶液,不断搅拌,待药液澄清变为亮黄色,再加入生理盐水至 200 mL,即得 2.5 g·L⁻¹ 的 2,4-二硝基苯酚溶液。

2 方法

2.1 模型复制、给药及样品采集 大鼠于代谢笼中分笼饲养适应环境 3 d 后,以体温计测定大鼠肛温,每日早晚各测量体温 1 次,连续 3 d,选取基础肛温在 38.0 ~ 39.5 °C,波动在 0.5 °C 以内者纳入实验,

54 只大鼠随机分为空白组、模型组、黄连组(君药组)、黄连-黄芩组(君臣药组)、黄连-黄芩-黄柏组(君臣佐药组)、黄连解毒汤组(君臣佐使药组)(分别含生药 7.2, 12, 16.8, 24 g·kg⁻¹);除空白组外,模型组、各实验组于大鼠背部皮下注射 2,4-二硝基苯酚^[9](25 mg·kg⁻¹)造模;各实验组分别于造模前 30 min ig 给予黄连、黄连-黄芩、黄连-黄芩-黄柏、黄连解毒汤 1 次,空白组和模型组给予同体积的蒸馏水;收集造模前 12 h 的尿液,同时于造模后 1, 3, 5, 7, 13, 22 h 各时间点分别收集尿液 1 次,即收集 0~1, 1~3, 3~5, 5~7, 7~13, 13~22 h 共 6 个时间段的尿液,尿液样品于 4 ℃, 13 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取上清液供 UPLC-TOF/MS 分析。

2.2 色谱条件 色谱柱 ACQUITY UPLC™ BEH C₁₈ column (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm); 流速 0.4 mL·min⁻¹; 柱温 40 ℃; 流动相 A 0.1% 甲酸-水溶液, B 0.1% 甲酸-乙腈溶液; 梯度洗脱程序见表 1。样品不经紫外检测器直接导入质谱系统检测。

表 1 梯度洗脱程序

时间/min	A/%	B/%	曲线
0	98	2	-
8	60	40	6
10	2	98	6
12	2	98	6
13	98	2	6
15	98	2	6

2.3 质谱条件 电喷雾离子源(ESI), 采用正离子扫描检测; 毛细管电压为 1 000 V; 样本锥孔电压为 40 V; 离子源温度为 100 ℃; 脱溶剂温度为 350 ℃; 脱溶剂气流量扫描为 700 L·h⁻¹, 锥孔气流量为 10 L·h⁻¹; 微通道板电压为 2 300 V, 扫描时间为 0.3 s; 准确质量校正采用亮氨酸-脑啡肽(leucine-enkephalin, [M + H]⁺ = 556.277 1), 质量浓度为 1.0 μg·L⁻¹, 校正溶液进样速度为 30 μL·min⁻¹, 校正频率为 15 s; 扫描方式为全扫描, 质量扫描范围 m/z 50~1 000。

2.4 数据处理 采用 MarkerLynx XS 软件进行色谱峰识别以及峰匹配, 并采用主成分分析法(PCA)和正交偏最小二乘-判别分析法(OPLS-DA)对获得的多维复杂数据进行处理。

3 结果

3.1 液相质谱条件的验证 良好的色谱分析效果是保证信号不损失的关键, 也是保证后期数据处理结果可信性的基础。在优化后的分析条件下, 应用此条件正离子模式下取得了良好的分析效果(如图 1)。

3.2 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候的整体代谢变

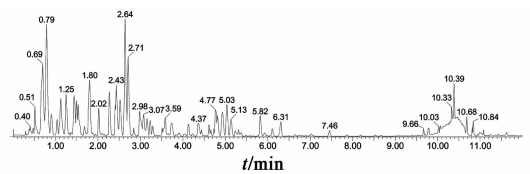
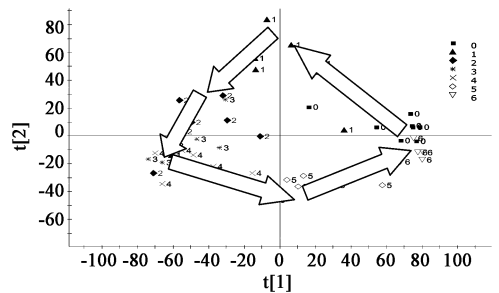


图 1 大鼠尿液代谢产物 UPLC-TOF/MS BPI 轮廓图

化 对得分图(图 2)进行分析可知, 大鼠皮下注射 2,4-二硝基苯酚后尿液代谢物组发生了明显的变化, 造模后 0~3 h, 内源性代谢产物被扰动, 在得分图中逐渐远离空白组, 在 3~5 h 代谢产物变化达到最大值, 5~13 h 时间段内源性代谢产物的代谢改变逐渐向空白组回调, 并于 13~22 h 时间段回到空白组位置, 佐证了本次实验热病证候模型复制成功。



空白: ■; 模型 0~1 h: ▲; 1~3 h: ◆; 3~5 h: ★; 5~7 h: ×; 7~13 h: ◇; 13~22 h: ▽

图 2 模型组不同时间段大鼠尿液 PCA 分析后的 Scores plot

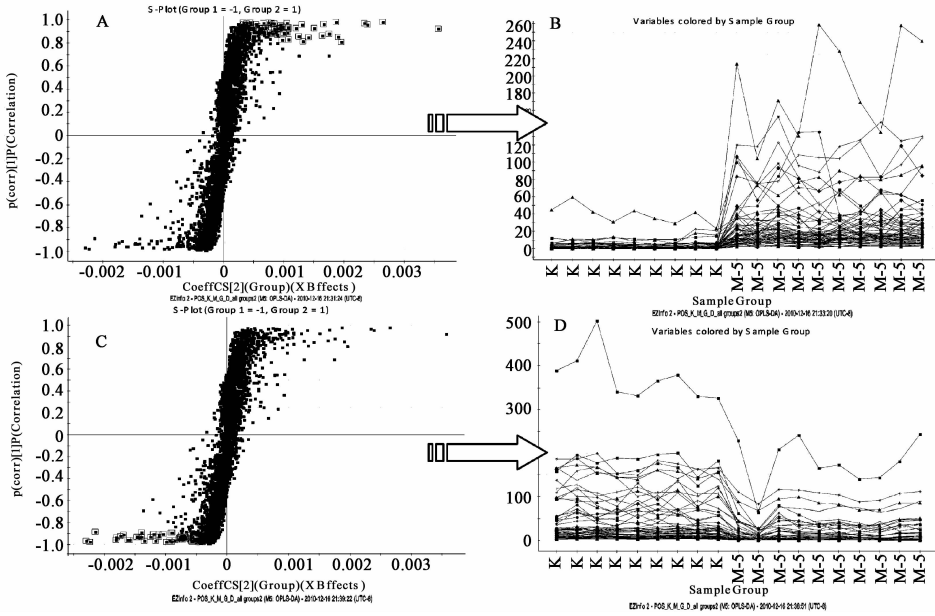
3.3 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候特异性生物标志物的确定 由图 2 可知, 造模后 3~5 h 大鼠代谢轮廓变化最大, 因此对造模后 3~5 h 时间段和空白组两组尿液代谢轮廓进行 OPLS-DA 方法分析, 对其进行特征抽提及模式识别, 根据 S-Plot 图(图 3-A 和 C)中离子的置信度和变异重要性(variable importance, VIP)值可知离子对分类贡献的大小, 选择 VIP 值大于 1 的离子作为 2,4-二硝基苯酚诱导发热的特异性生物标志物, 根据此方法确定了表达上调的 37 个离子和表达下调的 24 个离子做为此热病证候的特异性生物标志物, 见表 2~3。

3.4 各实验组对 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候的整体代谢干预作用 由于 3~5 h 时间段模型组代谢变化最大, 并且生物标志物的确定也是此时间段模型组与空白组的比较, 因此, 进一步利用非监督的 PCA 统计分析方法, 分别对 3~5 h 时间各实验组与模型组和空白组的代谢尿液进行分析, 得到各实验组与模型组和空白组的得分图, 统计分析时, 在线剔除了外源性物质(药物)在体内的代谢物, 保证了各实验组的数据均是内源性的代谢物质, 确保了数据的可信性。

从图 4 中可知, 各得分图中模型组与空白组显

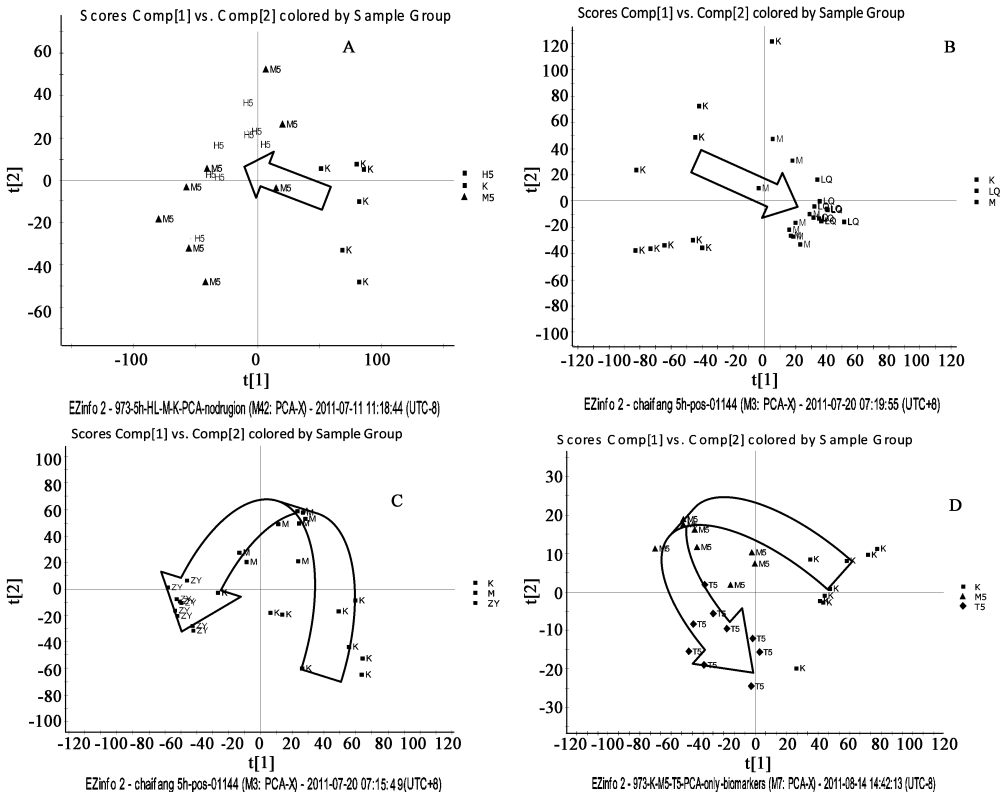
著聚类区组,图 4A 中黄连组与模型组混为一组,干预作用不明显,图 4B 中黄连-黄芩组与模型组较接近,离空白组更远,表明干预作用不如黄连组,图 4C 中黄连-黄芩-黄柏组与模型和空白组显著聚类区组,并且与空白组较接近,表明干预作用较显著,图

4D 中黄连解毒汤组与模型组和空白组显著聚类区组,与它们的距离相当,表明干预作用较显著,从各实验组对模型整体代谢的干预来评价,黄连-黄芩-黄柏组与黄连解毒汤组作用相当,其次是黄连组,最后是黄连-黄芩组。



A, C. S-Plot 图,方框圈定的为确定的潜在生物标志物;B, D. 对应的含量变化趋势

图 3 空白组和造模后 3~5 h 时间段大鼠尿液的 S-Plot 图及生物标志物的变化趋势



A. 黄连组;B. 黄连-黄芩组;C. 黄连-黄芩-黄柏组;D. 黄连解毒汤组(各图中 K 为空白组, M 为模型组,其他标识为各给药组)

图 4 各实验组干预热病证候模型的大鼠尿液 PCA 分析后的 Scores plot

3.5 各实验组对 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候的生物标志物的干预作用 前面确定了 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候模型的特异性生物标志物,进一步研究各实验组对 2,4-二硝基苯酚诱导热病证候特异性生物标志物的干预作用。确定生物标志物是根据模型组与空白组比较 VIP 大于 1,就认为这样的离子在两组之间存在差异,也就是造模后这样的

离子发生改变,确定为生物标志物,因此,当给予药物干预后,根据离子在各组中的平均含量,首先确定哪些离子是在给药后具有回调趋势的,并且给药组与模型组比较后 VIP 值大于 1,就认为药物对这样的生物标志物具有回调趋势,根据此方法量化各实验组对生物标志物干预的情况,见表 2~3。

表 2 2,4-二硝基苯酚热病证候模型表达上调趋势的生物标志物及各实验组对其干预作用的对比分析

序号	生物标志物 Rt _{m/z}	模型与空白 VIP	黄连与模型 VIP	黄连-黄芩 与模型 VIP	黄连-黄芩-黄柏与 模型 VIP	黄连解毒汤与 模型 VIP
1	3.25_137.0350	17.6293	-	-	1.15	-
2	1.91_155.0460	19.9349	3.46	1.22	1.40	4.53
3	2.60_162.0220	19.6232	2.23	-	-	3.22
4	1.90_190.0502	11.629	2.42	2.13	2.97	1.04
5	3.77_193.0488	5.34295	2.31	-	-	3.73
6	2.66_194.0808	5.23399	6.22	-	2.82	4.48
7	1.26_196.0307	2.09522	2.28	3.97	3.69	2.2
8	3.25_197.0554	12.7881	-	1.62	2.34	-
9	4.57_209.0805	5.39718	1.63	-	1.38	1.87
10	1.35_209.0926	18.5156	5.05	1.66	1.03	6.1
11	0.95_229.1554	6.93154	4.97	-	-	4.95
12	1.93_230.1059	3.48092	-	-	-	2.04
13	0.81_245.1626	6.54699	4.76	2.01	2.88	8
14	2.07_250.1162	3.7017	1.09	-	-	1.7
15	2.60_274.0504	10.475	2.51	-	1.04	4.05
16	3.59_278.1430	5.73404	3.03	-	4.21	3.84
17	0.55_282.1220	4.62397	2.73	-	1.35	2.82
18	3.16_283.1178	4.1118	2.77	-	1.68	2.78
19	5.17_288.0295	21.5261	3.78	-	-	6.18
20	4.75_304.1577	4.83807	1.33	-	2.82	1.88
21	2.60_316.0610	10.8344	2.15	3.72	5.28	4.61
22	1.24_328.0975	5.238	3.03	-	-	2.85
23	1.84_331.0790	6.89909	2.83	-	-	5.65
24	3.76_342.0770	9.73065	5.07	1.68	2.54	4.06
25	1.41_348.1227	2.2938	1.39	-	1.28	2.77
26	0.70_353.1377	4.4393	3.38	-	1.07	4.62
27	3.69_358.0710	6.33138	3.61	-	1.59	4.32
28	1.20_367.1523	4.86476	4.31	1.33	2.54	6.04
29	1.41_384.1170	6.52307	-	-	2.38	2.77
30	1.35_385.1262	10.0657	3.91	-	-	4.23
31	1.53_390.1154	3.3982	1.65	-	-	3.1
32	1.35_407.1073	4.88193	-	-	-	-
33	2.11_413.1418	3.52899	2.31	-	1.53	3.96

续表 2

序号	生物标志物 Rt_m/z	模型与空白 VIP	黄连与模型 VIP	黄连-黄芩 与模型 VIP	黄连-黄芩-黄柏与 模型 VIP	黄连解毒汤与 模型 VIP
34	1.74_492.0937	4.75389	1.12	-	-	5.41
35	2.60_631.1140	2.26932	-	1.75	2.75	2.86
36	5.16_659.0761	2.20001	-	-	-	1.71
37	1.83_661.1516	2.44238	2.27	-	-	4.26
	干预的离子数量	-	30	10	23	34

表 3 2,4-二硝基苯酚热病证候模型表达下调趋势的生物标志物及各实验组对其干预作用的对比分析

序号	生物标志物 Rt_m/z	模型与空白 VIP	黄连与模型 VIP	黄连-黄芩 与模型 VIP	黄连-黄芩-黄柏 与模型 VIP	黄连解毒汤 与模型 VIP
1	1.11_150.0910	7.95419	-	1.18	-	-
2	0.90_155.0812	4.81127	-	-	1.83	1.97
3	0.71_185.0930	4.54426	-	-	-	-
4	1.12_199.1075	12.4371	1.68	-	1.22	-
5	2.45_217.0980	8.16473	6.31	-	-	4.81
6	1.36_220.1181	7.40115	-	-	-	-
7	1.64_253.1306	3.96739	-	4.66	1.73	8.77
8	4.99_255.0654	13.1411	-	1.34	-	-
9	0.81_267.1359	17.0323	-	-	2.09	1.66
10	1.29_269.1506	3.14291	-	-	-	-
11	2.35_270.1464	8.63925	-	-	1.76	-
12	0.72_271.1408	27.5186	-	-	4.86	-
13	2.83_279.1351	24.0692	-	-	3.41	-
14	4.60_281.1511	8.70138	-	-	1.44	-
15	1.09_283.1408	7.67577	-	5.28	2.42	10.53
16	2.67_284.1097	3.10269	-	-	-	-
17	2.99_296.1864	7.53285	-	-	-	-
18	1.54_297.1460	13.9117	-	1.17	2.29	-
19	0.60_301.1537	7.39724	-	-	1.70	-
20	1.83_311.1611	5.92646	1.41	-	1.01	-
21	2.88_320.1330	2.49364	-	-	-	-
22	3.00_431.0985	9.98663	-	-	1.70	3.53
23	3.78_447.0935	6.90672	-	-	-	-
24	0.72_541.2758	8.01847	-	-	-	-
	干预的离子数量	-	3	5	13	6

黄连、黄连-黄芩、黄连-黄芩-黄柏和黄连解毒汤各实验组对生物标志物干预的数量分别为 33, 15, 36, 40 个, 从对生物标示物干预的数量来评价, 黄连、黄连-黄芩-黄柏和黄连解毒汤干预的作用较好, 并且差别不大, 而黄连-黄芩干预作用较差, 因此, 以对生物标志物的干预作用来排序, 药理作用从强到

弱依次为黄连解毒汤全方、黄连-黄芩-黄柏、黄连和黄连-黄芩, 与得分图的结果基本一致。

4 讨论

整体综合调节是中药复方作用的主要方式, 整体性不仅体现在中药复方通过配伍整合为一整体, 中药复方干预的对象也应为一整体^[10], 并且从现代

实验药理学研究的结果看,有些传统名方中君药的作用反映了该方主要药效,但有些方面的药效并非君药的主要药效,这与所观察的药效指标有关^[11],因此,为了避免药效指标选择的偏颇,同时保持中药复方及其干预对象的整体性,本研究采用代谢组学的全局观方法,通过黄连解毒汤及其拆方作用于热病证候的研究,以热病证候所有代谢产物的整体变化,综合评价黄连解毒汤中君、臣、佐、使的作用及配伍规律。

通过实验研究可知,以各实验组对热病证候的整体代谢和内源性生物标志物的干预变化为评价指标,黄连解毒汤全方(君臣佐使药组)作用最好,黄连-黄芩-黄柏(君臣佐药组)次之,黄连(君药组)干预作用第三、黄连-黄芩(君臣药组)的干预作用最弱。分析实验结果,黄连的干预作用虽不及黄连-黄芩-黄柏组和黄连解毒汤组,但对生物标志物却也表现了良好的干预作用,表明黄连作为方中的君药在全方中发挥主要作用;但加入臣药后,黄连-黄芩的干预作用反而变弱,相关文献报道^[6-8]黄连的主要成分生物碱类和黄芩的主要成分黄酮类在煎煮过程中产生沉淀,这就可以解释黄连-黄芩的干预作用不及单味黄连的原因,同时也证明了黄连中生物碱类发挥主要的药理作用;而黄连-黄芩-黄柏组的作用较黄连组的作用好,黄柏与黄连一样也是含有生物碱类成分,表明黄柏作为佐药的加入使药效作用提高,更进一步证明生物碱类为主要药效成分;黄连解毒汤干预作用最好,表明使药栀子的加入使药效进一步提高,相关研究表明栀子中的环烯醚萜类酸性物质与生物碱类也会产生沉淀使有效成分损失,但全方的作用反而较黄连-黄芩-黄柏组作用稍强,说明虽然生物碱类有所损失,但环烯醚萜类的加入弥补了生物碱类的损失,确证了使药栀子在全方中起到一定的药理作用。

本研究结果表明黄连在组方中作为君药发挥主要药理作用,佐使药也表现了一定的作用,但臣药黄芩的作用却值得商榷,黄连解毒汤煎煮时除生物碱类与黄酮类、环烯醚萜类煎煮时产生沉淀外,未有新的特征峰产生^[12],是否可以通过分煎合服的手段来

避免有效成分的损失,同时保证黄芩做为臣药的地位值得进一步实验研究确证,因此,今后作者还将进一步系统研究黄连解毒汤的组方配伍规律,全面科学的阐明其组方配伍的科学内涵。

[参考文献]

- [1] 李冀.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2006:112.
- [2] Watanabe-Fukuda Y, Yamamoto M, Miura N, et al. Oregandokuto and berberine improve indomethacin-induced small intestinal injury via adenosine [J]. J Gastroenterol, 2009,44(5):380.
- [3] Hwang Y S, Shin C Y, Huh Y, et al. Hwangryun-Hae-Dok-tang (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract and its constituents reduce ischemia-reperfusion brain injury and neutrophil infiltration in rats [J]. Life Sci, 2002, 71 (18):2105.
- [4] 孙健,马吉胜,金瑾,等.黄连解毒汤各成分的 HPLC-UV/MS 定性定量测定方法研究[J].药学学报,2006,41(4):380.
- [5] 刘磊,姜鹏,窦圣姗,等.黄连解毒汤的化学及药理学研究进展[J].中草药,2008,39(6):935.
- [6] 王凌,洪筱坤.黄连解毒汤中生物碱含量的拆方研究[J].中成药,2003,25(11):912.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 卢芳,董培良,陈平平,等.三种热病证候模型最佳造模方法的探索与评价[J].山东中医杂志,2009,28(2):114.
- [10] 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.
- [11] 王双,张永祥.中药复方拆方研究的现状与分析[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(3):56.
- [12] 李俊行,刘树民,柳长风,等.配伍对黄连解毒汤及其拆方 HPLC-DAD 指纹图谱的影响[J].中国药师,2010,13(1):1542.

[责任编辑 聂淑琴]