

· 制剂与工艺 ·

## 基于药效学试验的黄连解毒汤大孔树脂精制工艺筛选

朱华旭\*, 李欢, 顾晓莹, 钱智磊, 唐于平

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

**[摘要]** **目的:** 研究比较黄连解毒汤水提取液体系经大孔树脂精制后的药理活性及化学组成变化, 探讨中药复方树脂精制工艺的优选原则, 为中药复方的精制分离提供实验依据。**方法:** 选用目前市售的 10 种不同极性的聚苯乙烯型大孔树脂对黄连解毒汤全方水提取液体系进行精制, 采用鼠性肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞活性跟踪筛选, MTT 法测定全方水提取物及各大孔树脂精制物对低糖 DMEM 和氯化钴诱导的 PC-12 细胞缺糖缺氧损伤的影响。以 RP-HPLC 确定全方水提取物及各大孔树脂精制物中 6 种指标性成分——小檗碱、巴马汀、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、梔子苷的含量。**结果:** 经过 X-5 型大孔树脂精制后的黄连解毒汤水提取物能更好的保留原有复方各成分的比例, 且药效作用与黄连解毒汤原方水提取液保持一致。**结论:** 该研究为黄连解毒汤的临床用药剂型改进和实现工业化生产奠定了实验基础。

**[关键词]** 黄连解毒汤; 大孔树脂; 精制工艺; 药效学筛选

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0001-05

## Study on Refining Process Screening of Huanglian Jiedu Decoction by Macroporous Resin Based on Pharmacodynamical Test

ZHU Hua-xu\*, LI Huan, GU Xiao-ying, QIAN Zhi-lei, TANG Yu-ping

(Separation Engineering Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare pharmacological activity and chemical composition changes of water extract from Huanglian Jiedu Decoction (HLJDT) after refined by 10 different Macroporous Resins. Investigated optimization principle of refining process by resin from traditional Chinese medicine compound, provided basis to refining and separation of traditional Chinese medicine compound prescription. **Method:** Ten different polarity type of polystyrene Macroporous Resins were selected to refine the water extract from HLJDT. Took activity tracking filter of rat adrenal medulla pheochromocytoma PC-12 cell, determined the effect of water extract and refined material to low-sugar of DMEM and the oxygen-glucose deprivation injury of cobalt chloride-induced PC-12 cells by MTT. The content of six index ingredients (berberine, palmatine, baicalin, baicalein, wogonin and geniposide) were detected by RP-HPLC. **Result:** The results show: the refined material of water extract by X-5-type Macroporous Resin was better able to retain the existing ratio of each component in HLJDT, and the pharmacodynamic effects consistent with HLJDT. **Conclusion:** This study settled experimental basis to clinical improved formulations and of industrial production of HLJDT.

**[Key words]** Huanglian Jiedu Decoction; macroporous resin; refining process; pharmacodynamical screening

**[收稿日期]** 20110523(008)

**[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’资助项目

**[通讯作者]** \* 朱华旭, 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, Tel: 025-86798393, E-mail: Huaxu72@yahoo.com.cn

黄连解毒汤源于《外台秘要》，由黄连、黄柏、黄芩、栀子组成，具有清热、泻火、解毒的功效<sup>[1]</sup>。黄连解毒汤的传统服用方法是汤剂入药。20 世纪 90 年代，日本学者在应用黄连解毒汤治疗脑中风的研究中发现，黄连解毒汤提取物用于中风后遗症和脑血管性痴呆症，其效优于苯噻嗪酸钙而无任何副作用；该提取物是一种日本汉方制剂，制备方法是利用现代生产技术，模拟传统的中药煎煮方法，将中药的煎取成分制成固体剂型；这一成果得到日本医学界的确认<sup>[2]</sup>。近年来，我国学者对其改善脑缺血、益智作用的有效部位进行了探索性的研究。研究表明，该方治疗脑部疾病的有效部位为复方中的水溶性成分，包括小檗碱、黄芩苷和栀子苷等<sup>[3]</sup>。这一研究结果与黄连解毒汤传统的汤剂用药方式一致。但由于全方水煎煮过程中产生大量的沉淀，且提取物具有用量大、易结块、吸湿等物理特性<sup>[4]</sup>，这些物理特性使得该方难以做成适宜的现代用药剂型，从而影响了该方在临床上的推广应用。

本试验通过比较研究大孔树脂精制黄连解毒汤水提取液前后药效学的差异及指标性成分的动态变化，为该方精制工艺研究提供依据。

### 1 材料

SHZ-B 型水浴恒温振荡器(上海跃进医疗器械厂), Agilent 1100 高效液相色谱(Agilent 1100 四元泵, VWD 检测器, 自动进样器, Agilent 1100 LC 色谱工作站), Nuair US Autoflow CO2 Water-jacketed incubator, YJ 型超净工作台(苏州市洁净技术研究所), XSZ-DZ 型倒置显微镜(重庆光学仪器厂), Spectra max 190 型酶标仪(美国 AD 公司)。

X-5, AB-8, S-8, NKA-II, NKA-9, ADS-17, ADS-21, ADS-7 型大孔吸附树脂购自天津南开和成科技有限公司; HPD100, D101 购自沧州宝恩化工有限公司, 树脂均属聚苯乙烯型, 其特征参数见表 1。对照品盐酸小檗碱(批号 110713-200208)、盐酸巴马汀(批号 0732-200005)、黄芩苷(批号 110715-200815)、黄芩素(批号 111595-200604)、汉黄芩素(批号 111514-200403)、栀子苷(批号 110749-200309), 购自中国药品生物制品检定所。乙腈为色谱纯(MERCK), 黄连、黄柏、黄芩、栀子等药材购自安徽亳州市中药饮片厂。

鼠性肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞细胞株由南京中医药大学陆茵教授提供。高糖 DMEM(批

表 1 10 种树脂的特征参数

类型	极性	粒径/mm	比表面积 /m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup>	平均孔径/Å
X-5	非极性	0.35 ~ 1.25	500 ~ 600	290 ~ 300
AB-8	弱极性	0.35 ~ 1.25	480 ~ 520	130 ~ 140
S-8	中极性	0.35 ~ 1.25	100 ~ 120	280 ~ 300
NKA-II	极性	0.35 ~ 1.25	160 ~ 200	145 ~ 155
NKA-9	强极性	0.35 ~ 1.25	250 ~ 290	155 ~ 165
HPD100	非极性	0.35 ~ 1.25	650 ~ 700	85 ~ 90
D101	弱极性	0.25 ~ 0.84	500 ~ 550	90 ~ 100
ADS-17	中极性	0.35 ~ 1.25	90 ~ 150	25 ~ 30
ADS-21	极性	0.35 ~ 1.25	80 ~ 100	15 ~ 20
ADS-7	强极性	0.35 ~ 1.25	≥100	25 ~ 30

号 11995)、低糖 DMEM(批号 11885)、小牛血清(批号 16010)、DPBS(批号 14190)、胰酶替代酶(批号 12605)、双抗(批号 15140)均购自 GIBCO 公司。氯化钴(批号 60818)、二甲基亚砜(DMSO, 批号 34869)、MTT(批号 M2128), 均购自 Sigma 公司。培养瓶(Corning), 滤器(0.22 μm, Millipore)。

## 2 方法与结果

### 2.1 大孔树脂分离组分的活性筛选

**2.1.1 组分分离与纯化** 黄连解毒汤(黄连-黄芩-黄柏-栀子 9:6:6:9)全方药材 240 g, 水煎煮提取, 第 1 次加水为药材质量的 10 倍量, 第 2 次加水为药材质量的 8 倍量, 每次提取 1 h; 水煎煮液浓缩至 0.1 g·mL<sup>-1</sup>, 高速离心(3 000 r·min<sup>-1</sup>, 10min)去沉淀, 得药液 I。

准确量取预处理后的各组树脂各 10 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入药液 I 50 mL, 振荡吸附 24 h(25 °C, 180 r·min<sup>-1</sup>), 每 15 min 取上清液 1 次。将静态饱和和吸附后的树脂 10 g 滤出, 抽滤至干, 精密加入 70% 乙醇 50 mL, 振荡解吸 24 h(25 °C, 180 r·min<sup>-1</sup>), 将振荡解吸 24 h 的溶液抽滤, 滤液水浴低温挥干水份, 低温干燥箱中干燥为粉末, 得分离组分 II。采用 RP-HPLC 分别测定药液 I 和分离组分 II 中栀子苷、黄芩苷、巴马汀、小檗碱、黄芩素、汉黄芩素等各指标成分的浓度<sup>[5]</sup>。

**2.1.2 药效学筛选**<sup>[5]</sup> MTT 的配置: 精密称取 MTT 约 250 mg, 置于 50 mL 棕色量瓶中配置成 5 g·L<sup>-1</sup> 的溶液, 过 0.22 μm 的微孔滤膜。取各分离组分 II, 分别加入 1% DMSO-DPBS 溶液依次配制 1 × 10<sup>-1</sup> g·mL<sup>-1</sup> (a 组)、1 × 10<sup>-2</sup> g·mL<sup>-1</sup> (b 组)、1 ×

$10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (c组),  $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (d组),  $1 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (e组),  $1 \times 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (f组)的溶液。

将平均每孔  $3 \times 10^4$  个 PC12 细胞种于 96 孔板中,以  $180 \mu\text{L}$  [高糖的 DMEM:小牛血清(9:1)、双抗  $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ] 的培养基在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{ CO}_2$  培养箱培养 24 h,弃去培养液,用 DPBS 液洗涤 2 次,再以  $160 \mu\text{L}$  (低糖 DMEM、双抗  $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 为培养基,  $375 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氯化钴  $20 \mu\text{L}$  诱导细胞缺糖缺氧损伤,依次加入各药物浓度各  $20 \mu\text{L}$ ,再在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{ CO}_2$  培养箱培养 24 h 后,以 570, 620 nm 为检测波长,以 MTT 法检测细胞活力。

用 570 nm 的吸光度 ( $A_{570}$ ) 与 620 nm 吸光度 ( $A_{620}$ ) 的差值为最终结果 ( $A_n$ ),将每组与模型组进

行  $t$  检验,并计算出各组吸光度值的平均值 ( $\bar{A}$ )、SD 和各给药组的保护率 ( $B$ )。

$$A_n = A_{570n} - A_{620n} \quad (n = 1, 2, \dots, 7, 8)$$

$$\bar{A} = (A_1 + A_2 + \dots + A_8) / 8$$

$$B = (\bar{A}_i - \bar{A}_m) / \bar{A}_m \quad (i = a, b, c, d, e, f, k, r) \times 100\%$$

( $\bar{A}_i$  为各部位药液给药浓度的平均吸光度; $\bar{A}_m$  为模型组的吸光度的平均值;k 为空白对照组;r 为溶剂对照组;m 为模型组)

$t$  检验中,以  $P < 0.05$  有统计学意义。同时,以保护率的大小比较各组对缺氧缺糖损伤细胞保护作用的强弱。

药液 I 和各分离组分 II 的活性筛选结果见表 2。

表 2 MTT 法检测 10 种树脂洗脱物对 PC-12 细胞缺糖缺氧损伤的保护作用 ( $\bar{A} \pm s, n = 12$ )

样品	组 a		组 b		组 c		组 d		组 e		组 f	
	$\bar{A}$	$B$	$\bar{A}$	$B$	$\bar{A}$	$B$	$\bar{A}$	$B$	$\bar{A}$	$B$	$\bar{A}$	$B$
I	0.2332	-65.50 <sup>1)</sup>	0.0823	-87.82 <sup>1)</sup>	0.4761	-29.56 <sup>1)</sup>	0.8241	21.91 <sup>1)</sup>	0.8650	27.97 <sup>1)</sup>	0.8779	29.87 <sup>1)</sup>
X-5	0.2752	-60.62 <sup>1)</sup>	0.6355	-9.10	1.0494	50.15 <sup>1)</sup>	0.9281	32.79 <sup>1)</sup>	0.8638	23.59 <sup>1)</sup>	0.7744	10.80
AB-8	0.2328	-65.81 <sup>1)</sup>	0.1261	-81.48 <sup>1)</sup>	0.5020	-26.28	0.7049	3.52	0.8093	18.86 <sup>1)</sup>	0.7330	7.64
S-8	0.0259	-96.19 <sup>1)</sup>	0.0983	-85.51 <sup>1)</sup>	0.8287	22.13 <sup>1)</sup>	0.8982	32.37 <sup>1)</sup>	0.8416	24.02 <sup>1)</sup>	0.9900	45.90 <sup>1)</sup>
NKA-II	0.2957	-61.77 <sup>1)</sup>	0.8154	5.40	1.0675	38.00 <sup>1)</sup>	1.0011	29.42 <sup>1)</sup>	0.9156	18.36 <sup>1)</sup>	0.9604	24.15 <sup>1)</sup>
NKA-9	0.3989	-39.79 <sup>1)</sup>	0.1197	-81.93 <sup>1)</sup>	0.2401	-63.76 <sup>1)</sup>	0.6354	-4.08	0.7798	17.72 <sup>1)</sup>	0.7633	15.23 <sup>1)</sup>
HPD100	0.1974	-74.52 <sup>1)</sup>	0.1312	-83.06 <sup>1)</sup>	0.7570	-2.29	0.9827	26.85 <sup>1)</sup>	1.0178	31.38 <sup>1)</sup>	0.9967	28.66 <sup>1)</sup>
D101	0.3319	-39.74 <sup>1)</sup>	0.1652	-70.01 <sup>1)</sup>	0.7735	40.45 <sup>1)</sup>	0.7175	30.29 <sup>1)</sup>	0.6591	19.69	0.5721	3.89
ADS-17	0.4550	-23.82 <sup>1)</sup>	0.0926	-84.50 <sup>1)</sup>	0.4390	-26.50 <sup>1)</sup>	0.6048	1.25	0.6186	3.56	0.5708	-4.43
ADS-21	0.1906	-67.65 <sup>1)</sup>	0.0722	-87.75 <sup>1)</sup>	0.6283	6.64	0.5636	-4.33	0.6342	7.65	0.7954	35.01 <sup>1)</sup>
ADS-7	0.1042	-84.62 <sup>1)</sup>	0.1111	-83.61 <sup>1)</sup>	0.7914	16.78 <sup>1)</sup>	0.8397	23.91 <sup>1)</sup>	0.9173	35.36 <sup>1)</sup>	0.8042	18.67 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P \leq 0.05$ 。

由表 2 的保护率可以看出,NKA-II 型和 X-5 型大孔树脂精制后产物对缺糖缺氧损伤的 PC-12 细胞保护作用最强,提示我们 2 种树脂的精制后产物能更好地发挥原有复方对脑缺血缺氧的保护作用;S-8 型和 HPD100 型大孔树脂精制后产物在低浓度时对缺糖缺氧损伤的 PC-12 细胞即可产生保护作用,提示我们 2 种树脂对于本复方的精制的经济性较高,即精制后产物在较低浓度即可产生保护作用。基于上述结果,我们对原方水提取液和各分离产物进行化学组成的检测,确认全方中指标性成分于工艺过程中的动态变化,期望发现复方化学组成与药效间的关系,进一步筛选合适的树脂精制工艺。

## 2.2 分离组分的成分检测

**2.2.1 检测条件的选择** 采用 RP-HPLC。检测成分来自君药黄连和佐药黄柏中的指标性成分小檗碱、巴马汀,臣药黄芩中的指标性成分黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素,使药栀子中的指标性成分栀子苷。色谱条件为 Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.05% 三乙胺水溶液(磷酸 pH 3.1),洗脱程序见表 3,柱温 30 °C,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 238, 276 nm。理论塔板数以盐酸小檗碱、黄芩苷、栀子苷分别计算均不低于 5 000。

**2.2.2 线性关系的考察** 精密称取对照品小檗碱 1.080 mg,巴马汀 1.048 mg,黄芩苷 1.152 mg,黄芩素 2.890 mg,汉黄芩素 1.580 mg,栀子苷 2.040 mg,

表 3 黄连解毒汤大孔树脂精制工艺梯度洗脱程序

t/min	乙醇/%	0.05% 三乙胺水溶液
0~13	12	88
13~15	12~26	88~74
15~28	26	7
28~35	26~45	74~55
35~45	45~100	55~0
45~50	100	0
50~53	100~12	0~88
53~55	12	88

分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,制成各对照品贮备液。将各贮备液分别稀释 2,4,6,8 倍,即得各混合对照品溶液。以 2.2.1 项下条件进样进

表 5 10 种树脂洗脱物中 6 种指标性成分的含量( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

树脂型号	洗脱物质量浓度/g·L <sup>-1</sup>					
	小檗碱	巴马汀	黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素	栀子苷
I	0.316 3	0.268 3	0.124 1	0.015 1	0.013 8	0.669 6
X-5	0.218 1	0.194 4	0.082 4	0.005 6	0.002 9	0.477 4
AB-8	0.104 9	0.113 1	0.050 0	0	0.000 7	0.403 3
S-8	0.239 9	0.208 2	0	0	0.000 8	0.443 7
NKA-II	0.010 9	0.017 2	0.036 9	0.000 7	0.000 2	0.443 6
NKA-9	0.200 9	0.178 6	0.079 5	0.004 0	0.002 8	0.203 2
HPD100	0.156 7	0.151 9	0.055 6	0.001 9	0.000 4	0.416 5
D101	0.173 1	0.169 2	0.058 0	0.002 8	0.000 6	0.454 8
ADS-17	0.253 0	0.162 4	0.078 1	0.002 9	0.000 6	0.201 7
ADS-21	0.125 4	0.093 3	0.001 7	0.003 1	0.004 4	0.242 4
ADS-7	0.213 7	0.183 5	0.005 8	0.005 5	0.003 6	0.421 9

上述结果表明,X-5 型大孔树脂分离产物更好地保留了原方化学组成的比例,可以从一定程度上避免因分离而造成原方药味间用量比例的改变,确保了分离产物的有效性。

### 3 讨论

通过 10 种不同极性大孔树脂对黄连解毒汤水提取液体系进行精制工艺筛选的比较研究证明,X-5 型大孔树脂精制后的产物不仅对缺糖缺氧损伤的 PC-12 细胞保护作用较强,且能更好地保留原方水提取物中各指标性成分的比例。

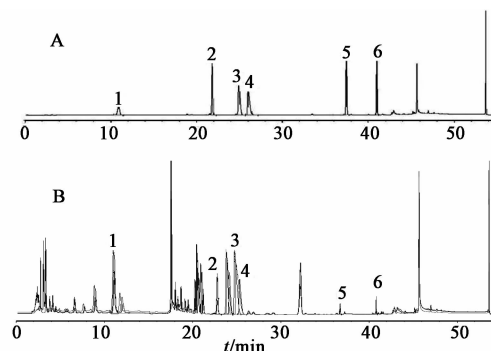
选择大孔树脂分离纯化中药水提液,既可体现分离产物的多元性,又便于将来成果的产业化操作,而对于主要药效作用明确且量—效关系确定的中药复方提取液,应用药效评价作为树脂工艺合理性

行测定,以峰面积(Y)对质量浓度(X)做各对照品的标准曲线,见表 4。

表 4 指标性成分的线性关系

指标性成分	标准曲线	r	线性范围/μg
小檗碱	$Y = 18\ 297.251\ 8X - 21.848\ 8$	0.999 9	13.5~108.0
巴马汀	$Y = 22\ 370.881\ 6X - 23.766\ 1$	0.999 9	13.1~104.8
黄芩苷	$Y = 27\ 660.474\ 8X - 21.648\ 7$	0.999 8	14.4~115.2
黄芩素	$Y = 46\ 831.569\ 7X - 80.318\ 6$	0.999 8	36.1~289.0
汉黄芩素	$Y = 66\ 919.446\ 5X + 420.265\ 0$	0.999 8	19.7~158.0
栀子苷	$Y = 12\ 338.939\ 3X + 24.966\ 4$	0.999 9	25.5~204.0

2.2.3 测定 以上述色谱条件进样,测定黄连解毒汤药液 I 和分离组分 II 中各个指标性成分的含量,见表 5,见图 1。



A. 对照品;B. X-5 型大孔树脂分离产物;  
1. 栀子苷;2. 黄芩苷;3. 盐酸巴马汀;4. 盐酸小檗碱;  
5. 黄芩素;6. 汉黄芩素

图 1 黄连解毒汤 HPLC

的证明及工艺条件优选的指标,可以使分离纯化工

# 超声波辅助提取甘草角鲨烯及粗脂肪成分分析

高贵桃<sup>1</sup>, 杨敏丽<sup>1\*</sup>, 梁新华<sup>2</sup>

(1. 宁夏大学能源化工重点实验室, 银川 750021; 2. 宁夏大学生命科学学院, 银川 750021)

**[摘要]** 目的: 确定甘草中角鲨烯的超声波辅助最佳提取条件, 并分析甘草粗脂肪的组成。方法: 分别研究了料液比、浸泡时间、超声温度、超声时间对角鲨烯得率的影响, 采用  $L_9(3^4)$  正交试验, 对提取工艺进行优选; 并采用气相色谱-质谱法 (GC-MS) 分析了甘草粗脂肪的组成。结果: 甘草角鲨烯的最佳提取工艺为料液比 1:15, 浸泡时间 10 h, 超声时间 50 min, 超声温度 50 °C; 甘草粗脂肪中共分离鉴定出 26 种成分, 角鲨烯含量 0.8%。结论: 超声法操作简便, 开发和利用甘草粗脂肪中的角鲨烯具有较好的社会效益和经济效益。

**[关键词]** 甘草; 角鲨烯; 提取; 正交试验; 化学成分

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0005-05

## Ultrasonic-assisted Extraction of Squalene from Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma and Analysis of Crude Fat Components

GAO Gui-tao<sup>1</sup>, YANG Min-li<sup>1\*</sup>, LIANG Xin-hua<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Energy Resources & Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021, China;  
2. School of Life Science, Ningxia University, Yinchuan 750021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine optimum extraction process of squalene from Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma, and analysis of crude fat components. **Method:** The extraction process was optimized by  $L_9(3^4)$  orthogonal

**[收稿日期]** 20110102(003)

**[基金项目]** 宁夏回族自治区科技攻关计划项目 (KGX-07-09-06); 宁夏自然科学基金项目 (NZ1013)

**[第一作者]** 高贵桃, 硕士, 从事天然药物化学研究, Tel: 0951-2062861, E-mail: shengxiaotaotao@163.com

**[通讯作者]** \* 杨敏丽, 教授, 从事分析化学研究, Tel: 0951-2062861, E-mail: yml@nxu.edu.cn

艺具有更强的推广应用价值<sup>[6]</sup>。

由于同一化合物在不同类型大孔树脂的吸附动力学特性具有显著差异, 基于动态平衡的中药复方多组分共存时的吸附规律是十分复杂的<sup>[7]</sup>。在中医整体观指导下, 探索现代分离技术对中药复杂体系的适宜性, 实现中药复方的等效分离, 对于中药复方的新剂型开发具有重要意义。

### [参考文献]

- [1] 吴彦, 孙建宁, 于绍坤. 黄连解毒汤有效部位对培养大鼠皮层神经元缺糖缺氧损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 936.
- [2] 李华安. 黄连解毒汤的研究及应用[J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(5): 312.

- [3] 陈光亮, 张秀荣, 王钦茂. 黄连解毒汤的化学及药理学研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(6): 935.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 屠鹏飞, 贾存勤, 张洪全. 大孔吸附树脂在中药新药研究和生产中的应用[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2004, 6(3): 22.
- [7] J. D. Seader. 分离过程原理[M]. 朱开宏, 吴俊生, 译. 上海: 华东理工大学出版社, 2007: 556, 837.

[责任编辑 全燕]