

大黄煨制前后对正常大鼠胃肠功能的影响

张志, 李听弦, 徐柳, 谢婧, 孔德暄, 王光忠*

(湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

[摘要] **目的:**探讨大黄对正常大鼠胃肠功能的影响及其作用机制,并比较其煨制前后作用差异。**方法:**将健康SD大鼠随机分为空白组、生大黄高、中、低剂量组(1.5, 3.0, 6.0 g·kg⁻¹·d⁻¹)以及煨大黄高、中、低剂量组(给药剂量同生品)共7组,每组8只,连续灌胃给药10 d,通过大鼠的体质量、进食量、胃内容物残留率、小肠推进率、胃系数以及胃组织形态观察评价大黄对胃肠功能的影响;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测大鼠血浆胃动素(MTL),血清胃泌素(GAS),肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素-10(IL-10)的含量,探究大黄对胃肠功能产生影响的作用机制,比较大黄煨制前后对正常大鼠胃肠功能的影响。**结果:**各给药组不同程度的减缓了大鼠体质量增长,抑制胃排空、小肠推进,引发炎症反应,增加胃黏膜损伤。与空白组相比,除煨大黄低、中剂量组外,其他各组大鼠胃内残留率、胃系数和TNF- α 含量显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);IL-10含量显著降低($P < 0.01$);除煨大黄低剂量组外,其他各组大鼠体质量,小肠推进率,GAS和MTL含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与等剂量生大黄组相比,煨大黄各剂量组大鼠体质量,小肠推进率,GAS,IL-10,MTL含量均有不同程度的升高;胃系数、胃内容物残留率和TNF- α 含量均有不同程度的降低。**结论:**大黄导致胃肠功能紊乱的原因可能与其抑制胃肠激素和促进炎症细胞因子的表达有关;大黄煨制后,大黄“苦寒败胃”的作用减弱,为大黄的临床合理用药提供了实验依据。

[关键词] 大黄; 煨制; 胃肠运动; 胃肠激素; 炎症因子; 酶联免疫吸附测定法

[中图分类号] R22;R943.1;R28;C37;TS193 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)02-0140-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190314

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0926.005.html>

[网络出版时间] 2018-11-19 09:31

Effect of Rhei Radix et Rhizoma on Gastrointestinal Function of Normal Rats Before and After Simmering

ZHANG Zhi, LI Ting-xian, XU Liu, XIE Jing, KONG De-xuan, WANG Guang-zhong*

(School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Rhei Radix et Rhizoma on gastrointestinal function of normal rats and explore its therapeutic mechanism, and compare the difference of this herb before and after simmering. **Method:** Healthy SD rats were randomly divided into 7 groups, including the blank group, the high, medium and low dose groups of raw Rhei Radix et Rhizoma (1.5, 3.0, 6.0 g·kg⁻¹·d⁻¹) and the high, medium and low dose groups of simmered Rhei Radix et Rhizoma (1.5, 3.0, 6.0 g·kg⁻¹·d⁻¹), eight rats in each group were continuous intragastric administration for 10 days, the effect of Rhei Radix et Rhizoma on gastrointestinal function of rats were evaluated by body weight, food intake, gastric remnant rate, small intestine propelling rate, stomach weight coefficient and gastrointestinal tissue morphology; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect contents of motilin (MTL) in rat plasma and gastrin (GAS), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) in rat serum, the mechanism of effect of Rhei Radix et Rhizoma on gastrointestinal function was explored and the effect of Rhei Radix et Rhizoma on gastrointestinal function of normal rats before and after simmering was compared. **Result:** In each administration group, weight growth of rats was slowed down,

[收稿日期] 20180904(003)

[基金项目] 国家中医药管理局基金项目(国中医药规财发[2015]21号);湖北省中医药科研立项项目(ZY2019M023)

[第一作者] 张志,在读硕士,从事中药质量标准及其工艺研究,E-mail:1251969337@qq.com

[通信作者] *王光忠,博士,教授,从事中药饮片及其制剂物质基础和质量控制研究,Tel:027-68890231,E-mail:wgzong4067@sina.com

gastric emptying and intestinal propulsion were inhibited, inflammatory reaction was triggered, and gastric mucosal injury was increased. Compared with the blank group, except for the low-dose and medium-dose groups of simmered Rhei Radix et Rhizoma, stomach weight coefficient, gastric remnant rate and content of TNF- α of rats were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the content of IL-10 was significantly reduced, in addition to the low-dose group of simmered Rhei Radix et Rhizoma, the weight, small intestine propelling rate, contents of GAS and MTL of rats were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the isodose raw Rhei Radix et Rhizoma group, the weight, small intestine propelling rate, contents of GAS, IL-10 and MTL were all increased with different degrees, the gastric weight coefficient, gastric remnant rate and content of TNF- α of rats were all decreased to different degrees. **Conclusion:** Gastrointestinal dysfunction caused by Rhei Radix et Rhizoma is related to inhibiting the expression of gastrointestinal hormones and promoting the expression of inflammatory cytokines, in addition, the effect of "stomach injured by bitterness and cold property" of Rhei Radix et Rhizoma is weakened after simmering, which provides scientific basis for clinical rational use of Rhei Radix et Rhizoma.

[Key words] Rhei Radix et Rhizoma; simmering; gastrointestinal motility; gastrointestinal hormones; inflammatory factors; enzyme-linked immunosorbent assay

大黄味苦,性寒,归脾、胃、大肠、肝、心经,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的作用^[1]。对于生大黄的苦寒之性,古人早有认识,如《汤液本草》中记载:“大黄须煨,恐寒则损胃气。”在临床应用中,生大黄的主要副作用是引起腹痛、恶心、呕吐等胃肠道反应,适宜的炮制可降低其毒副作用,达到消除或缓和“苦寒败胃”的副作用^[2]。

煨法是中药炮制中历史悠久的方法之一,并且一直沿用至今。目前,多地的中药饮片炮制规范中都叙述了煨法的操作过程^[3-5]。煨大黄在古代应用普遍,记载煨制大黄的古籍多达 10 余部,如《颅凶经》(“湿纸裹煨”),《博济方》(“纸裹煨,慢火煨候纸黄色住”),《普济方》(“湿纸裹煨令香熟”)^[6]等。并且煨大黄多用于治疗老弱幼儿的方剂中^[7-8],这也进一步验证古人采用煨制降低大黄的苦寒之性,保证了中医临床用药的安全性和有效性。但关于该品种炮制方法、质量标准及炮制原理等方面的研究尚未见文献报道。本课题前期已完成了煨大黄炮制方法及工艺的研究^[9]。本实验拟通过比较大黄煨制前后对正常大鼠胃肠功能的影响,明确大黄煨制的炮制机制,以阐明大黄“苦寒败胃”的作用机制。同时,研究煨大黄是对古方新用可行性的探索,是对古代特色炮制技术及饮片进行挖掘与开发,对传承我国古代炮制技术和炮制理论、丰富临床用药具有重要意义。

1 材料

Spark 10M 型酶标仪(瑞士帝肯公司),5811R 型高速冷冻离心机(德国艾本德公司),GZX-9146MBE 型数显鼓风干燥器(上海博迅实业有限公

司医疗设备厂),XL-04B 密封型摇摆式粉碎机(广州市旭朗机械设备有限公司,量程 200 g)。

大黄饮片购自湖北九州通中药有限公司(批号 20171207,经湖北中医药大学中药鉴定教研室张秀桥教授鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* 的干燥根和根茎),通用型组织固定液(武汉塞维尔生物科技有限公司,批号 181745),生理盐水(武汉滨湖双鹤药业有限公司,国药准字 H42020475,250 mL);大鼠胃泌素(GAS),胃动素(MTL),肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素-10(IL-10)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为 E-EL-R0472c, E-EL-R0639c, E-EL-R00019c, E-EL-R0016c);桑皮纸(南阳高新区伏牛山野生艾条店)。

SPF 级雄性 SD 大鼠购自三峡大学实验动物中心,体质量 160 ~ 180 g,合格证号 SCXK(鄂)2017-0012。经湖北中医药大学实验动物伦理委员会批准进行动物实验。

2 方法与结果

2.1 饮片的制备 称取生大黄饮片 500 g,将大黄饮片与湿纸(纸:水 = 1:2)间隔平铺,用木板夹住,以绳捆扎结实,放入 120 °C 烘箱,2.5 h 后取出,放凉,除去纸,即得煨大黄饮片^[9]。

2.2 试药的制备 2015 年版《中国药典》记载临床上大黄处方饮片剂量为 3 ~ 15 g,设定饮片 15 g 为成人用剂量,标准体质量成人以 60 kg 计,成人每天的饮片剂量为 0.25 g·kg⁻¹,由成人换算成大鼠用药饮片剂量约 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,2 倍剂量即 3.0 g·kg⁻¹·d⁻¹,4 倍剂量即 6.0 g·kg⁻¹·d⁻¹。生大

黄、煨大黄饮片粉碎过 100 目筛,备用。临用前用温水配制成低、中、高剂量 (0.075, 0.15, 0.3 g·mL⁻¹),给药体积均为 10 mL·kg⁻¹。

2.3 动物分组和给药 SD 大鼠适应性喂养 3 ~ 5 d,随机分空白组,生大黄高 (6 g·kg⁻¹·d⁻¹),中 (3 g·kg⁻¹·d⁻¹),低 (1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹) 剂量组和煨大黄高 (6 g·kg⁻¹·d⁻¹),中 (3 g·kg⁻¹·d⁻¹),低 (1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹) 剂量组,一共 7 组,每组 8 只。分别用相应质量浓度的混悬液连续灌胃 10 d,每天 2 次 (间隔 8 h),每天记录每组进食量和大鼠体质量。

2.4 大鼠体质量和进食量考察 给药期间每天给予足够多的大鼠饲料,灌胃给药前记录每天进食量和体质量,以 3 d 为 1 个分析周期。结果发现给药

2 d 后,各给药组大鼠出现了不同程度食量减少和体质量变化的现象。采用 SPSS 21.0 软件进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。见表 1,2。

表 1 各组大鼠的日平均进食量 ($n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药前	第 3 天	第 6 天	第 9 天
空白	-	22.28	24.95	24.43	23.28
生大黄	6	24.08	10.20	15.35	19.55
	3	25.00	18.13	19.15	20.34
	1.5	24.43	20.58	21.08	21.75
煨大黄	6	23.55	13.60	20.93	21.13
	3	24.10	18.98	19.11	22.45
	1.5	25.00	23.90	20.48	23.58

表 2 各组大鼠不同时间段的平均体质量 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药前	第 3 天	第 6 天	第 9 天
空白	-	212.00 ± 9.53	227.83 ± 9.41	244.33 ± 10.88	259.83 ± 12.16
生大黄	6	213.50 ± 4.51	198.17 ± 8.75 ²⁾	197.83 ± 15.35 ²⁾	211.33 ± 10.44 ²⁾
	3	213.33 ± 8.45	214.50 ± 12.57	227.50 ± 16.36 ¹⁾	232.50 ± 13.46 ²⁾
	1.5	212.17 ± 4.12	215.83 ± 6.49	229.67 ± 9.77 ¹⁾	236.50 ± 12.24 ²⁾
煨大黄	6	214.17 ± 5.88	205.00 ± 15.02 ¹⁾	227.17 ± 13.67 ^{1,4)}	237.33 ± 15.85 ^{2,4)}
	3	215.33 ± 5.75	218.00 ± 7.16	227.67 ± 11.71 ¹⁾	238.83 ± 9.70 ¹⁾
	1.5	216.67 ± 11.76	228.00 ± 10.37 ³⁾	235.50 ± 14.61	252.67 ± 9.85 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与等剂量生大黄组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

2.5 胃内容物残留率和小肠推进率考察 第 10 天灌胃后禁食不禁水 24 h,称量大鼠体质量,灌胃新鲜配制的炭末混悬液 (10% 阿拉伯胶 + 10% 活性炭) 2 mL,15 min 后用 0.4% 戊巴比妥钠 (0.01 mL·g⁻¹) 腹腔注射麻醉大鼠,在腹主动脉取血,结扎胃贲门及幽门,剪取胃,拭干称胃全重,沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物后拭干,称胃净重,按公式胃内容物残留率 = [(胃全重 - 胃净重) / 炭末混悬液质量] × 100% 计算胃内容物残留率。自盲肠处取上述大鼠的小肠,平铺,测小肠全长与炭粉混悬液从幽门推向小肠末端的距离,按公式小肠推进率 = 炭末推进长度 / 小肠长度 × 100% 计算小肠推进率。采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,结果发现与空白组比较,各给药组的胃内容物残留率有不同程度的升高,小肠推进率有不同程度的降低;煨大黄各剂量组与生大黄等剂量组相比均有不同程度的差异。见表 3。

2.6 胃肠激素和炎症因子考察 腹主动脉取血,取血 5 mL 置不加抗凝剂的采血管内,4 °C 放置 1 h,离心 (3 000 r·min⁻¹, 10 min, 下同),取血清,用于 GAS, TNF- α 和 IL-10 的检测;取血 2 mL 置加了乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-K₂) 抗凝的采血管,4 °C 放置

表 3 各组大鼠胃内容物残留率和小肠推进率 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	胃内容物残留率	小肠推进率
空白	-	30.83 ± 13.34	57.46 ± 6.25
生大黄	6	100.08 ± 21.81 ²⁾	30.18 ± 6.40 ²⁾
	3	78.92 ± 29.59 ²⁾	42.67 ± 6.77 ²⁾
	1.5	56.33 ± 22.23 ¹⁾	47.27 ± 3.24 ²⁾
煨大黄	6	60.83 ± 19.97 ^{1,4)}	46.67 ± 6.10 ^{2,4)}
	3	54.20 ± 11.73 ³⁾	49.78 ± 4.16 ^{1,3)}
	1.5	48.83 ± 15.86	52.41 ± 5.06

1 h,离心,取血浆,用于 MTL 的检测。ELISA 试剂盒实验数据用 Origin 9.0 软件进行计算,SPSS 21.0 软件进行统计分析,见表 4。结果表明与空白组相比,除煨大黄低剂量组外,各给药组的血清 GAS 和血浆 MTL 含量均有极显著降低 ($P < 0.01$);与等剂量生大黄组相比,煨大黄各剂量组均有显著差异 ($P < 0.01$)。与空白组相比,生大黄各剂量组和煨大黄高剂量组均有显著的炎症因子变化 ($P < 0.01$);与等剂量生大黄组相比,煨大黄各剂量组均有显著差异 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 4 各组大鼠胃肠激素、炎症因子含量和胃系数 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Contents of gastrointestinal hormones, inflammatory factors and gastric weight coefficient of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	胃肠激素/ng·L ⁻¹		炎症因子/ng·L ⁻¹		胃系数 /%
		MTL	GAS	TNF-α	IL-10	
空白	-	483.68 ± 24.75	103.61 ± 11.77	219.93 ± 37.69	139.52 ± 7.40	0.597 6 ± 0.043 2
生大黄	6	209.47 ± 30.05 ¹⁾	53.07 ± 2.61 ¹⁾	374.77 ± 31.78 ¹⁾	114.76 ± 1.75 ¹⁾	0.812 5 ± 0.040 8 ¹⁾
	3	292.40 ± 16.91 ¹⁾	62.41 ± 4.38 ¹⁾	366.21 ± 41.38 ¹⁾	119.03 ± 4.49 ¹⁾	0.737 7 ± 0.094 3 ¹⁾
	1.5	316.38 ± 19.17 ¹⁾	74.59 ± 5.49 ¹⁾	312.43 ± 48.53 ¹⁾	119.73 ± 6.52 ¹⁾	0.720 7 ± 0.076 0 ¹⁾
煨大黄	6	324.46 ± 18.47 ^{1,3)}	74.22 ± 2.08 ^{1,3)}	306.43 ± 17.49 ^{1,2)}	127.73 ± 2.16 ^{1,3)}	0.696 9 ± 0.031 2 ^{1,3)}
	3	427.76 ± 10.36 ^{1,3)}	82.40 ± 9.63 ^{1,3)}	276.54 ± 31.79 ³⁾	133.83 ± 5.89 ³⁾	0.590 2 ± 0.042 9 ³⁾
	1.5	462.73 ± 15.26 ³⁾	96.17 ± 8.42 ³⁾	238.39 ± 22.33 ²⁾	135.27 ± 4.95 ³⁾	0.579 5 ± 0.028 8 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与等剂量生大黄组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

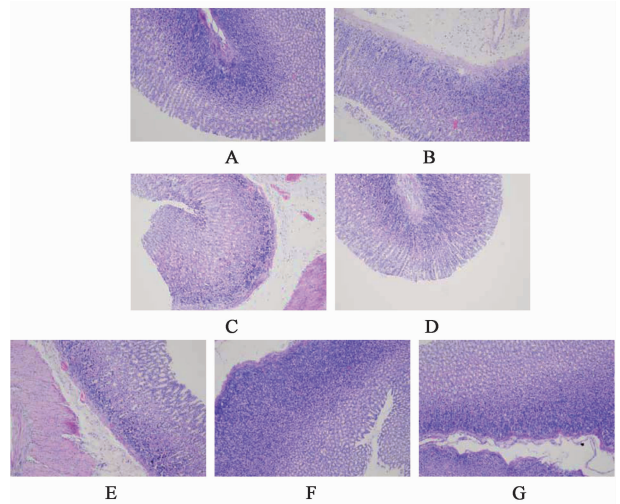
2.7 胃系数考察 按公式胃系数 = 胃净重/体质量 × 100% 计算胃系数,见表 4。结果发现与空白组比较,生大黄高、中、低剂量组和煨大黄高剂量组大鼠的胃系数极显著升高 ($P < 0.01$);与等剂量生大黄组相比,煨大黄各剂量组大鼠的胃系数均有极显著差异 ($P < 0.01$)。

2.8 大鼠的胃组织病理切片分析 将胃组织置于通用型组织固定液中固定,常规石蜡包埋,切片,苏木精-伊红 (HE) 染色,光镜下观察组织形态,见图 1。结果发现空白组和煨大黄低、中剂量组大鼠的胃黏膜结构完整,胃底腺基本无炎性细胞浸润。与空白组相比,生大黄高、中、低剂量组和煨大黄高剂量组的组织中大量胃底腺周围可见炎性细胞浸润散在分布;生大黄高、中剂量组和煨大黄高剂量组还可见黏膜下层水肿,间隙增大,炎性细胞浸润,黏膜下层内可见部分血管扩张瘀血。

3 讨论

中医理论认为苦寒药药性寒凉伤阳,苦则化燥伤津耗胃液^[10-11]。如寒为阴邪,最为损伤脾胃阳气,寒性凝滞,阳气受阻,气机失畅,苦味药有燥的特性和功用。《素问·至真要大论》曰:“味过于苦,脾气不濡,胃气乃厚。”苦味太过能致病。在生理状态下或无湿邪存在的疾病中,苦味药物只能燥化体内津液,谓苦燥伤阴,苦寒药物,味苦伤阴,性寒亦伤阴,苦寒之品具有伤阴之弊,这是历代医家在长期医疗实践中总结出来的用药经验。

本研究以健康 SD 雄性大鼠为研究对象,设置成人每天最高剂量的 1,2,4 倍为低、中、高剂量,连续灌胃 10 d,比较生大黄与煨大黄的胃肠道副作用^[12]。大黄味苦性寒,高剂量水煎液给大鼠灌胃 14 d 可造成脾虚证动物模型,该模型主要利用大黄的泻下作用来造模,大黄起泻下作用的主要成分为



A. 空白组;B. 生大黄高剂量组;C. 生大黄中剂量组;D. 生大黄低剂量组;E. 煨大黄高剂量组;F. 煨大黄中剂量组;G. 煨大黄低剂量组

图 1 大黄煨制前后对大鼠胃黏膜的影响 (HE, ×100)

Fig. 1 Effect of Rhei Radix et Rhizoma on gastric mucosa of rats before and after simmering (HE, ×100)

蒽醌类,久煎蒽醌类成分易水解失效,故本研究采用大黄细粉混悬液灌胃,减少煎煮和浓缩过程中泻下作用的失效。但该模型时间一长大鼠自身会产生抗性,在预试验中观察大鼠体质量变化时发现,10 d 后生大黄高剂量组体质量开始正增长,故把灌胃时间定为 10 d。

实验期间的大鼠体质量和进食量的变化可以直观监测药物对正常大鼠生理状态的影响^[13]。胃排空试验和小肠推进试验是研究胃肠运动功能的基本实验方法,胃内容物残留率、小肠推进率是反应胃肠运动功能的基本指标^[14-15]。胃肠激素的变化可以进一步说明胃肠运动功能的状态^[16-17],GAS 具有刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌,使胃窦和幽门括约肌收缩、帮助消化以及促进黏膜生长的作用;MTL 主要的作用

是在消化间期刺激胃和小肠运动。当各给药组与空白组的相应指标有显著性差异时,说明各给药组大鼠胃肠功能紊乱,长时间或高剂量服用大黄会有胃肠功能方面的副作用。除了以上几种常规反映胃肠功能的指标,本实验还考虑到严重的胃肠功能紊乱可能会伴随着炎症的发生^[18-19],就增加了胃系数和病理染色切片,以期能直观观测是否有炎症的发生;又加入血清 TNF- α 和 IL-10 的含量测定,进一步检测炎症的发生。其中 TNF- α 为促炎性因子,介导炎症反应,引起组织细胞损伤;IL-10 为抗炎性因子,抑制促炎因子的释放,并能防止促炎反应失控。

各组用药之初均能引起大鼠出现不同程度的腹泻,生大黄组较煨大黄组严重,且高剂量组较低剂量组严重。推测当时有胃肠推进加快,但给药 2 d 后,煨大黄低剂量组的腹泻症状消失;给药 5 d 后,除生大黄高剂量组,各给药组的部分大鼠腹泻症状消失。至末次给药后进行的胃排空试验和小肠推进试验时,各给药组较空白组的胃排空和小肠推进均有不同程度的降低,血清 GAS 和血浆 MTL 也有不同程度的降低,胃系数、相关炎症因子也有显著变化,这些结果表明长时间或大剂量服用大黄粉末可致大鼠胃肠功能紊乱。大黄经煨制后,不论是在给药初期的腹泻作用,还是后期检测的胃肠功能紊乱的指标,都显著弱于生大黄粉末。

本实验观察到长期或大量服用大黄会抑制小肠推进率,但大黄是传统泻下药,并且较多研究验证了大黄及其不同炮制品对小鼠小肠运动的影响是促进小肠推进率^[20]。说明在临床应用中,生大黄的副作用不仅是传统的一次服药的“峻烈泻下”,也有长期服药的“苦寒败胃”。在对古代特色炮制技术及饮片进行挖掘与开发时,发现煨大黄多用于治疗老弱幼儿的复方中,推测对于年老体弱、婴幼儿、孕妇及长期服药者,除了需要顾及患者的体质状况,又要发挥大黄相应的清热泻下等功效,采用煨制这一相对温和的方法炮制生大黄,可以达到适合临床需求的疗效,但关于大黄煨制前后对胃肠道的影响是如何转变的,还需进一步的深入研究。

[参考文献]

[1] 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,2015:23-24.
[2] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:203.

[3] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范. 上册[M]. 北京:化学工业出版社,2008:附录 3.
[4] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[M]. 成都:四川科学技术出版社,2015:515.
[5] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药饮片炮制规范[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:附录 5.
[6] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典. 古代部分[M]. 南昌:江西科学技术出版社,1998:5-8.
[7] 明·万全. 万氏家传保命歌括[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1986:177,235.
[8] 宋·钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:中国医药科技出版社,1998:108,126,170.
[9] 张志,李听弦,姚楠,等. 多指标正交试验优化大黄的湿纸煨制工艺[J]. 中国药房,2018,29(7):964-967.
[10] 徐雯,王楠,丁浩然,等. 广藿香对湿阻中焦证大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(23):4649-4655.
[11] 林雪娇,王姝瑞,李鲜. 苦寒伤阴与坚阴之探讨[J]. 中医研究,2018,31(6):5-7.
[12] 李飞艳. 从苦寒药伤胃看常用苦寒药一般毒性及对胃肠运动影响的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2005.
[13] 项华,章晓玲,查捷,等. SD 大鼠生长发育指标和主要脏器正常参考值的探讨[J]. 中国卫生检验杂志,2008,18(2):299-301.
[14] 刘婉青,郝菲菲,聂克. 小半夏汤对小鼠胃排空和小肠推进的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(4):832-834.
[15] 舒尊鹏,杨燕妮,王毅,等. 枳壳化学拆分组分的性味药理学评价——化学拆分组分的制备及其对胃肠功能作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(20):14-19.
[16] 高杰,曹春雨,贺蓉,等. 大黄、苍术对正常大鼠胃肠激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):220-224.
[17] 韩正贵,陆江涛,王文静,等. 宣肺通腑汤辅助治疗中老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(16):188-193.
[18] 祝婧,钟凌云,叶喜德,等. 枳壳不同炮制品的燥性比较及其对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):20-26.
[19] 孙雄杰. 苍术炒焦工艺及炒焦前后药效学与化学成分对比研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
[20] 闫美娟,隋峰,李燕,等. 大黄各炮制品泻下作用的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):170-171.

[责任编辑 刘德文]