

· 论著 ·

青蒿琥酯和熊果酸降血脂作用的最佳配比筛选

叶亚琳¹, 王玉亮^{2,3}, 王泽剑³, 殷明³, 辛海量⁴, 张磊⁵ (1. 解放军421医院药剂科, 广东广州510310; 2. 上海交通大学农业与生物学院, 上海200240; 3. 上海交通大学药学院, 上海200240; 4. 第二军医大学中医系, 上海200433; 5. 第二军医大学药学院, 上海200433)

[摘要] 目的 观察青蒿琥酯和熊果酸不同剂量和配伍对大鼠脂质代谢紊乱模型的影响, 寻找青蒿琥酯和熊果酸配伍应用的最佳配比。方法 利用喂养高脂饲料诱导大鼠形成脂质代谢紊乱模型, 通过比较各给药组大鼠的血脂水平筛选最佳配比。结果 实验结果显示, 青蒿琥酯(高剂量) + 熊果酸(高剂量)均有显著降低TG、CHO、LDL-C作用, 可明显升高HDL-C, 对H/L值也有一定的升高作用。综合降脂效果优于阳性药非诺贝特, 也优于单用同等剂量的青蒿琥酯或熊果酸。各受试样品对大鼠肝功能没有显著影响($P > 0.05$, 与正常组比较)。结论 青蒿琥酯和熊果酸1:1配比降脂效果最佳, 建议剂量为(50+50) mg/kg。

[关键词] 青蒿琥酯; 熊果酸; 高血脂; 大鼠; 脂代谢

[中图分类号] R972⁺.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)03-0195-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.03.008

Screening the best ratio of artesunate and ursolic acid for lipid-lowering

YE Yalin¹, WANG Yuliang^{2,3}, WANG Zejian³, YIN Ming³, XIN Hailiang⁴, ZHANG Lei⁵ (1. NO. 421 Hospital of PLA, Guangzhou 510310, China; 2. School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 3. School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 4. School of Traditional Chinese Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 5. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of different doses unilateral and compound of artesunate and ursolic acid on lipid metabolism in rats' model, find out the best ratio of artesunate and ursolic acid. **Methods** Lipid metabolism disorders model was induced by feeding high fat diet in rat. The best ratio was screened through comparing the lipid level of rats of different groups. **Results** The results showed that Artesunate (high dose) + Ursolic acid (high dose) significantly reduced TG, CHO and LDL-C, increased HDL-C and H/L. Lipid-lowering effect was superior the positive drug fenofibrate, but also superior to the same dose of artesunate and ursolic acid alone. No significant effect of each test sample on the rat liver function was observed ($P > 0.05$). **Conclusion** Artesunate and ursolic acid ratio of 1:1 had the best lipid-lowering effect, and the recommended dose was (50+50) mg/kg.

[Key words] artesunate; ursolic acid; hyperlipidemia; rat; lipid metabolism

青蒿作为传统的清热解毒中药, 有舒肝解郁、清热利胆的功效, 是蒿芩清胆汤(出自清代医家俞根初的《重订通俗伤寒论》)的主药之一, 有清胆利湿、和胃化痰的功效。中医认为高血脂其病变当责之于肝、脾, 发病的关键是肝郁脾虚。痰、湿、瘀既是病理产物, 又是继发性致病因素。治疗宜调肝降脂, 健脾化湿, 消滞化痰, 因此青蒿理论上可用于降血脂。在对青蒿中活性成分青蒿素及其衍生物的药理作用研究中发现, 其对与动脉粥样硬化相关的多种免疫反应有作用^[1-7]。青蒿琥酯是青蒿中活性成分青蒿素的衍生物之一, 与青蒿素相比, 不仅效价高、毒性小,

而且溶解性好, 更有利于临床应用^[8]。

熊果酸又名乌索酸(乌苏酸), 属五环三萜类化合物。它在自然界分布很广, 如存在于杜鹃花科植物熊果的叶、果实中, 玄参科植物毛泡桐的叶中, 以及木樨科植物女贞的叶中。熊果酸具有广泛的生物活性, 其中降血脂效果在多项研究中已被证实^[9-11]。

笔者前期的实验研究表明, 青蒿琥酯和熊果酸复方可有效降低模型动物血清中甘油三酯和胆固醇的水平^[12]。本研究通过均匀设计, 应用大鼠高脂模型, 比较不同比例的青蒿琥酯和熊果酸的降血脂效果, 寻找其最佳配比, 为进一步的新药开发提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 供试品及其配制 青蒿琥酯(广州汉方药业, 批号000129), 熊果酸(西安小草植物科技有限责任公司)

[基金项目] 上海市科委中药现代化专项(10DZ1971500)。

[作者简介] 叶亚琳, 女, 硕士, 主管药师。E-mail: yeyl1978@163.com。

[通讯作者] 王玉亮。E-mail: wangyuliang@sjtu.edu.cn。

公司,批号XC091225),非诺贝特片(上海黄海制药有限责任公司,批号:100104)。配制方法:吐温助溶,溶于生理盐水,配成所需的浓度。

1.2 动物 雄性SD大鼠,体重:160~180 g[上海斯莱克实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005]。

1.3 仪器 生化分析仪(AT-738PLUS,上海安泰分析仪器有限公司),电子天平(JA1003N,上海精密科学仪器有限公司),离心机(ependorf, centrifuge 5415R)。

2 实验方法

2.1 剂量设置 本次实验中青蒿琥酯和熊果酸的剂量设置为高剂量(50 mg/kg)、中剂量(25 mg/kg)、低剂量(12.5 mg/kg),通过不同配比组合形成16个组,另增加正常动物和阳性对照组(非诺贝特 30 mg/kg)。

表1 大鼠实验剂量设计与分组

实验序号	因素	
	A(青蒿琥酯)	B(熊果酸)
0	1(0)	1(0)
1	1(0)	2(低)
2	1(0)	3(中)
3	1(0)	4(高)
4	2(低)	1(0)
5	2(低)	2(低)
6	2(低)	3(中)
7	2(低)	4(高)
8	3(中)	1(0)
9	3(中)	2(低)
10	3(中)	3(中)
11	3(中)	4(高)
12	4(高)	1(0)
13	4(高)	2(低)
14	4(高)	3(中)
15	4(高)	4(高)

注:1-不添加;2-添加低剂量;3-添加中剂量;4-添加高剂量。

2.2 造模方法及分组 雄性SD大鼠108只,体重160~180 g,适应性喂养5 d,将动物按体重分组后应用随机数字表随机分为18组,每组6只。高脂饲料配比如下:猪油10%,胆固醇2%,丙基硫氧嘧啶0.2%,猪胆盐0.5%,基础饲料87.3%。

动物在喂养高脂饲料造模(正常组除外)的同时给予不同药品,连续3周。实验期间每4天称一次体重;每2 d加一次高脂饲料(正常组加普通全营养饲料),计算摄食量。实验第21 d,大鼠以25%乌拉坦麻醉(0.4 ml/100 g 体重),从第1组开始,至第18组,每组1只,循环经腹主动脉采血,离心分离血清,测定TG、CHO、HDL-C、LDL-C、AST及ALT。

表2 分组及给药方案

序号	组别	饲料类型	受试样品剂量(mg/kg)	
			青蒿琥酯	熊果酸
1	正常组	普通全营养饲料	—	—
2	模型组	高脂饲料	1% 吐温(10 ml/kg)	—
3	给药组1	高脂饲料	—	12.5
4	给药组2	高脂饲料	—	25
5	给药组3	高脂饲料	—	50
6	给药组4	高脂饲料	12.5	—
7	给药组5	高脂饲料	12.5	12.5
8	给药组6	高脂饲料	12.5	25
9	给药组7	高脂饲料	12.5	50
10	给药组8	高脂饲料	25	—
11	给药组9	高脂饲料	25	12.5
12	给药组10	高脂饲料	25	25
13	给药组11	高脂饲料	25	50
14	给药组12	高脂饲料	50	—
15	给药组13	高脂饲料	50	12.5
16	给药组14	高脂饲料	50	25
17	给药组15	高脂饲料	50	50
18	阳性对照组	高脂饲料	非诺贝特(30 mg/kg)	—

2.3 统计学分析 以上所有指标均以平均值±标准差表示,并以t检验进行比较。

3 实验结果

3.1 青蒿琥酯及熊果酸对模型大鼠血清CHO与TG的影响 实验结果见表3。

表3 受试样品预防给药对脂代谢紊乱模型大鼠血脂含量的影响(n=6, mmol/L)

分组	TG	CHO
正常组	1.46 ± 0.59	1.56 ± 0.18
模型组	0.77 ± 0.34	8.06 ± 3.42 ⁴⁾
给药组1	0.70 ± 0.25	6.60 ± 2.94
给药组2	0.70 ± 0.47	6.76 ± 4.39
给药组3	0.63 ± 0.34	6.29 ± 2.29
给药组4	0.59 ± 0.27	6.05 ± 1.61
给药组5	0.51 ± 0.17	6.39 ± 2.90
给药组6	0.49 ± 0.21	6.04 ± 1.84
给药组7	0.54 ± 0.18	6.98 ± 3.32
给药组8	0.54 ± 0.26	5.94 ± 1.84
给药组9	0.47 ± 0.17 ¹⁾	5.93 ± 1.52
给药组10	0.43 ± 0.16 ²⁾	5.04 ± 1.14 ²⁾
给药组11	0.47 ± 0.17 ¹⁾	5.15 ± 1.73 ²⁾
给药组12	0.56 ± 0.25 ¹⁾	5.69 ± 1.29 ¹⁾
给药组13	0.45 ± 0.21 ¹⁾	5.27 ± 1.67 ¹⁾
给药组14	0.54 ± 0.35	5.59 ± 2.65
给药组15	0.40 ± 0.12 ²⁾	4.79 ± 1.28 ²⁾
阳性对照组	0.50 ± 0.36 ¹⁾	5.41 ± 2.24 ¹⁾

注:¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01,与模型组比较; ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01,与正常组比较。

结果显示模型组大鼠在给高脂饲料21 d后血清CHO较正常组有明显升高(P<0.01)。与模型组比较,各给药组均可降低大鼠血清中胆固醇和三

酰甘油的含量,其中青蒿琥酯(高剂量)+熊果酸(高剂量),青蒿琥酯(中剂量)+熊果酸(中剂量)效果最佳,且优于阳性对照药非诺贝特。

3.2 青蒿琥酯及熊果酸对模型大鼠高低密度脂蛋白胆固醇含量和比值的影响 实验结果见表4。模型组大鼠在给予高脂饲料21 d后 HDL-C 较正常组没有明显影响,而 LDL-C 较正常组则明显升高,H/L 比值明显降低($P < 0.01$)。青蒿琥酯(高剂量)+熊果酸(高剂量)可以显著升高 HDL-C($P < 0.01$,与模型组比较),对 LDL-C 也有降低作用($P < 0.05$,与模型组比较),具有一定的升高 H/L 值的作用($P < 0.05$),与模型组比较有显著性差异。

表4 受试样品预防给药对脂代谢紊乱模型大鼠高低密度脂蛋白胆固醇含量和比值的影响($n=6$, mmol/L)

分组	HDL-C	LDL-C	H/L
正常组	0.64 ± 0.06	0.27 ± 0.04	2.44 ± 0.34
模型组	0.65 ± 0.11	2.55 ± 0.96 ⁴⁾	0.29 ± 0.16 ⁴⁾
给药组1	0.67 ± 0.15	2.18 ± 0.93	0.37 ± 0.21
给药组2	0.61 ± 0.05	2.19 ± 1.26	0.34 ± 0.15
给药组3	0.59 ± 0.13	2.21 ± 0.87	0.32 ± 0.17
给药组4	0.61 ± 0.11	2.07 ± 0.52	0.32 ± 0.12
给药组5	0.61 ± 0.15	2.05 ± 0.83	0.36 ± 0.21
给药组6	0.64 ± 0.07	2.00 ± 0.57	0.34 ± 0.10
给药组7	0.62 ± 0.16	2.23 ± 1.04	0.34 ± 0.21
给药组8	0.64 ± 0.14	2.01 ± 0.55	0.33 ± 0.08
给药组9	0.68 ± 0.10	1.91 ± 0.46	0.38 ± 0.12
给药组10	0.65 ± 0.13	1.89 ± 0.38	0.36 ± 0.13
给药组11	0.66 ± 0.12	1.66 ± 0.58 ¹⁾	0.45 ± 0.21
给药组12	0.64 ± 0.11	1.99 ± 0.42	0.34 ± 0.12
给药组13	0.75 ± 0.12	1.53 ± 0.59 ¹⁾	0.58 ± 0.32 ¹⁾
给药组14	0.72 ± 0.10	1.73 ± 0.80	0.53 ± 0.22 ¹⁾
给药组15	0.78 ± 0.07 ²⁾	1.59 ± 0.66 ¹⁾	0.53 ± 0.24 ¹⁾
阳性对照	0.66 ± 0.13	2.08 ± 0.68	0.35 ± 0.13

注:¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与模型组比较;³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$,与正常组比较。

3.3 青蒿琥酯及熊果酸对模型大鼠肝功能的影响 实验结果见表5。各受试样品对脂质紊乱大鼠肝功能没有显著影响($P > 0.05$,与正常组比较)。阳性对照药非诺贝特组 AST 较正常组有所升高,但没有显著性差异($P > 0.05$),ALT 较正常组比较也有所升高($0.05 < P < 0.1$)。

4 结论

青蒿琥酯(高剂量)+熊果酸(高剂量)对 TG、CHO、LDL-C 水平均有显著的降低作用,可明显升高 HDL-C,对 H/L 值也有一定的升高作用。综合降脂效果优于阳性药非诺贝特,也优于同等剂量的青蒿琥酯和熊果酸单用。本次试验结果显示青蒿琥酯和熊果酸合用,且配比为 1:1 时降脂效果最佳。

表5 受试样品预防给药对脂代谢紊乱模型大鼠肝功能的影响($n=6$)

分组	AST (U/L)	ALT (U/L)
正常组	112.67 ± 28.23	58.50 ± 5.61
模型组	126.17 ± 42.78	56.00 ± 8.36
给药组1	107.83 ± 11.13	56.00 ± 7.77
给药组2	103.00 ± 13.45	56.50 ± 9.44
给药组3	96.67 ± 14.17	49.83 ± 6.37
给药组4	112.17 ± 24.87	57.83 ± 10.34
给药组5	112.83 ± 26.03	57.83 ± 6.31
给药组6	95.50 ± 9.33	54.17 ± 8.75
给药组7	108.33 ± 27.80	54.83 ± 6.82
给药组8	96.00 ± 12.77	53.50 ± 3.94
给药组9	112.83 ± 28.74	53.17 ± 7.68
给药组10	106.50 ± 21.75	59.50 ± 8.55
给药组11	119.50 ± 31.25	59.17 ± 12.58
给药组12	117.17 ± 27.65	54.33 ± 3.93
给药组13	106.67 ± 16.82	62.00 ± 9.44
给药组14	109.83 ± 14.77	55.33 ± 5.16
给药组15	113.67 ± 23.13	57.33 ± 9.03
阳性对照组	142.50 ± 35.33	66.67 ± 9.24

【参考文献】

- [1] Xu H, He Y, Yang X, et al. Anti-malarial agent artesunate inhibits TNF-alpha-induced production of proinflammatory cytokines via inhibition of NF-kappaB and PI3 kinase/Akt signal pathway in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Rheumatology*, 2007, 46 (6): 920-926.
- [2] Wang JX, Tang W, Zhou R, et al. The new water-soluble artemisinin derivative SM905 ameliorates collagen-induced arthritis by suppression of inflammatory and Th17 responses [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6): 1303-1310.
- [3] Li WD, Dong YJ, Tu YY, et al. Dihydroartemisinin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6 (8): 1243-1250.
- [4] Li B, Zhang R, Li J, et al. Antimalarial artesunate protects sepsis model mice against heat-killed *Escherichia coli* challenge by decreasing TLR4, TLR9 mRNA expressions and transcription factor NF-kappa B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8 (3): 379-389.
- [5] Li T, Chen H, Wei N, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 144-150.
- [6] Hou LF, He SJ, Li X, et al. Oral administration of artemisinin analog SM934 ameliorates lupus syndromes in MRL/lpr mice by inhibiting Th1 and Th17 cell responses [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2445-2455.
- [7] Cheng C, Ho WE, Goh FY, et al. Anti-malarial drug artesunate attenuates experimental allergic asthma via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (6): e20932.
- [8] Li Y, Wu YL. An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin)-a fantastic antimalarial drug from a traditional Chi-

- nese herb[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10 (21):2197-2223.
- [9] Jayaprakasam B, Olson LK, Schutzki RE, *et al.* Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(1):243-248.
- [10] Somova LO, Nadar A, Rammanan P, *et al.* Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension[J]. *Phytomedicine*, 2003, 10 (2-3), 115-121.
- [11] Ullevig SL, Zhao Q, Zamora D, *et al.* Ursolic acid protects diabetic mice against monocyte dysfunction and accelerated atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (2), 409-416.
- [12] 唐克轩, 王玉亮, 辛海量. 降血脂的中药组合物及其制备方法[P]. 中国专利, CN101507727, 2009-08-19.
- [收稿日期] 2013-05-01 [修回日期] 2013-09-12
[本文编辑] 陈静
-
- (上接第170页)
- [17] 王光志, 万德光, 刘友平, 等. 不同炮制方法对远志质量的影响[J]. *中成药*, 2009, 31(2): 252-255.
- [18] 赵平, 许海玉, 许浚, 等. 吴茱萸不同炮制品化学成分的变化分析[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(5): 43-46.
- [19] 张艳君, 韩峰超, 刘唯芬, 等. 不同炮制方法对何首乌成分的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(4): 217-218.
- [20] 林昌松, 邓健. 马钱子的炮制、毒理和防治中暑的研究进展[J]. *河南中医*, 2008, 28(4): 80-83.
- [21] 刘海学, 南楠, 李国晶, 等. 不同药性辅料炮制附子对其毒性和强心成分的影响[C]. 中华中医药学会中药炮制分会2009年学术研讨会论文集, 湖北武汉, 2009: 370-375.
- [22] 汪星, 孙卫, 张铁军. 乌头类有毒中药配伍减毒增效的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 327-331.
- [23] 梁晓华, 徐成东, 张志星. 延胡索2种炮制品煎液中的生物碱含量测定[J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(15): 6984-6985.
- [24] 易炳学, 龚千锋, 曹君, 等. 白术炮制的初步研究[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(7): 1244-1245.
- [25] 房圣民, 王非, 王玉琢, 等. 苍术炮制研究-米泔水炮制茅苍术对其挥发油含量的影响[J]. *辽宁省中医研究院院刊*, 1989. (创刊号): 32.
- [26] 王金辉, 丛悦, 曹颖林. 藜芦 (*Veratrum nigrum* L.) 生品与炮制品中藜芦新碱 (veratrosine) 含量和毒性差异研究[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2007, 26(4): 1-5.
- [27] 曹丽亚, 邓亚维. 莱菔子用米泔水浸润清炒法介绍[J]. *中国中药杂志*, 1997, 22(11): 666.
- [28] 曾雯雯, 王晶, 贾凌云, 等. 不同干燥和炮制方法对朝鲜淫羊藿中黄酮类化合物的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2011, 28(7): 559-563.
- [29] 周明星, 蒋刚, 李莉娥, 等. 不同炮制方法对紫金沙中成分及活性的影响[J]. *中成药*, 2012, 34(4): 118-122.
- [30] 贾晓斌, 蒋俊, 陈斌, 等. 黄黄连炮制研究进展及炮制机制研究思路与方法[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(10): 1314-1317.
- [31] 郁洋. 当归的炮制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(6): 45-47.
- [32] 闻永举, 杨云. 黄芩的炮制沿革及研究[J]. *河南中医学院学报*, 2005, 20(6): 75-78.
- [33] 陈卫红, 蒋孟良, 刘晗, 等. 黄黄连的炮制辅料-吴茱萸汁的提取工艺优选研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(6): 56-58.
- [34] 蒋俊, 贾晓斌, 蔡宝昌, 等. HPLC-DAD法测定炮制辅料吴茱萸汁中绿原酸、吴茱萸内酯、吴茱萸碱和吴茱萸次碱[J]. *中草药*, 2010, 41(3): 396-398.
- [35] 高崇佳, 张振秋, 赖静怡, 等. 黄连、吴茱萸不同配比对大鼠热耐受能力的影响研究[J]. *中南药学*, 2010, 8(11): 830-832.
- [36] 黄雪君. 黄连吴茱萸不同配比主要药效学研究[J]. *医学信息*, 2011, 24(3): 1212-1213.
- [37] 孙万晶. 黄连吴茱萸药对配伍变化对黄连生物碱煎出及其对大鼠小肠吸收的影响[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(22): 2614-2616.
- [38] 王龙虎, 杜杰, 周海燕, 等. 附子炮制研究进展[J]. *中国现代中药*, 2007, 9(8): 28-32.
- [39] 梁泽华, 尹丽娜, 杨燕, 等. 不同炮制方法对川乌双酯型生物碱含量的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2009, 26(4): 289-291.
- [40] 周澧, 罗承娟, 邓中甲. 何首乌炮制历史沿革研究[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(10): 9-10.
- [41] 白俊其, 宋艳刚, 丘小惠. 综合评价法优选黑豆汁制备工艺[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(8): 4-6.
- [42] 杨建, 宋建芳, 李鹏跃. 中药炮制辅料黑豆汁的质量标准研究[C]. 中华中医药学会中药炮制分会2008年学术研讨会论文集, 江西樟树, 2008: 281-283.
- [43] 宋艳刚, 白俊其, 闽江, 等. 制首乌辅料黑豆的质量控制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(9): 58-62.
- [44] 佟姝丽. 女贞子炮制法之我见[J]. *中国中药杂志*, 2001, 26(2): 136.
- [45] 徐德春, 蒋纪洋, 沈俊美. 苍术古今炮制研究初探[J]. *时珍国医国药*, 2001, 12(3): 257-258.
- [46] 黄慧, 田素英, 高达枝. 金樱根不同炮制品的总鞣质含量比较[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(8): 33-35.
- [47] 柳莹, 卢敬光, 吴丽, 等. 不同炮制工艺对藏边大黄中藏黄苷A和总蒽醌含量的影响[J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(3): 331-333.
- [48] 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 等. 不同胆汁炮制方法对天南星解毒存效作用的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(12): 33-35.
- [49] 钟凌云, 杨金梅, 龚千峰, 等. 不同辅料炮制对黄连生物碱类成分的影响[J]. *中药材*, 2010, 33(2): 195-198.
- [50] 白宗利, 任玉珍, 陈彦琳, 等. 胆南星的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2010, 12(4): 15-18.
- [51] 钟凌云, 杨金梅, 龚千峰, 等. 正交试验法优选胆黄连炮制工艺的研究[J]. *中草药*, 2010, 41(8): 1296-1298.
- [52] 吴皓, 钟凌云, 李伟, 等. 半夏炮制解毒机制的研究I[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(14): 1402-1406.
- [53] 李艳凤, 马英丽. 白附子炮制的历史沿革与现代研究进展[J]. *中医药学报*, 2010, 38(4): 105-106.
- [54] 全燕. 天南星炮制的历史沿革研究[J]. *中国中药杂志*, 1990, 15(5): 24-28.
- [收稿日期] 2013-01-31 [修回日期] 2013-08-02
[本文编辑] 顾文华