

基于药动学的中药配伍研究现状

钟晓雨, 霍务贞, 龚 琼, 彭庆庭, 张雄飞, 朱盛山*

广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510006

摘要: 通过检索查阅近年国内研究文献, 从两味中药配伍、中药复方配伍、单体成分之间配伍 3 方面阐述中药配伍对药动学参数的影响及其存在的问题, 为今后进行药动学研究提供有价值的参考。中药配伍主要是为了达到减毒增效的作用, 而配伍会对药动学参数产生显著的影响, 影响到中药的体内过程, 因此应合理利用中药配伍。

关键词: 中药配伍; 药动学; 减毒增效; 中药复方; 药动学参数

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)21-3084-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.21.026

Study status on compatibility of Chinese materia medica based on pharmacokinetics

ZHONG Xiao-yu, HUO Wu-zhen, GONG Qiong, PENG Qing-ting, ZHANG Xiong-fei, ZHU Sheng-shan

Research and Development Institute of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Key words: compatibility of Chinese materia medica; pharmacokinetics; attenuation and efficiency increase; compound recipe of Chinese materia medica; pharmacokinetic parameters

中药 (Chinese materia medica, CMM) 药动学是借助于动力学原理, 研究中药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量-时效关系, 并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科^[1]。目前, 有效成分的中药药动学研究已趋成熟, 但是除了有效成分即单体活性成分之外的多成分中药, 如复方制剂研究^[2], 因配伍后成分更加复杂, 其药动学研究较有效成分的药动学研究更为困难, 也比有效成分的药动学研究存在着更多的问题, 如同一种药物由于配伍药效可以相去甚远, 造成某些复方可能无效, 而另一些则可能引起中毒等, 如人参与附子配伍后, 二醇型人参皂苷的溶出量比理论值有所减少^[3], 甘草与甘遂配伍可增强甘遂的毒性^[4]。目前临床用药主要以复方为主, 中药复方药物能体现中药配伍的整体性, 发挥综合性作用, 临床疗效好^[5]。而应用血药浓度法, 计算化学成分的药动学参数变化, 可以反映化学成分在体内经时过程的变化, 揭示药物配伍的合理性^[6]。因此, 本文将从两味中药配伍、中药复方配伍、单体成分之间配伍 3 方面阐述中药配伍对药

动学参数的影响, 以期为药学工作者在中药药动学研究中提供有价值的参考。

1 两味中药配伍对药动学参数的影响

1.1 药对配伍对药动学参数的影响

药对又称对药, 是指两味药的配伍应用, 是经过历代医家临床验证, 把配伍后疗效更佳的药物固定下来而形成的, 是中药配伍中最小的固定单位^[7]。然而, 两种中药配伍后, 由于药物间的相互作用, 配伍后的药物药动学参数产生了很大变化 (表 1)。

1.2 不同配伍比例对药动学参数的影响

张壮等^[13]给予麻醉犬 2 种不同配伍比例的芍药制剂 (1:2、2:1), 观察其药动学特征的变化。与川芎-赤芍 2:1 组相比, 川芎-赤芍 1:2 组的 $t_{1/2}$ 显著缩短, K_a 增大, 表明增加赤芍的配伍比例可导致阿魏酸吸收显著增加, 并且川芎-赤芍 1:2 组阿魏酸血药峰浓度和 AUC 仅是川芎-赤芍 2:1 组的 1/3, 证明增加赤芍的配伍比例可降低阿魏酸的生物利用度, 说明川芎-赤芍的不同配伍比例会引起阿魏酸药动学参数的显著变化, 提示中药复方不同配伍比例可能导致某一种成分药动学特征的显著变化。

收稿日期: 2013-07-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973954)

作者简介: 钟晓雨 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (020)39352539 E-mail: 492824719@qq.com

*通信作者 朱盛山, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为传统中药制剂技术现代化研究。Tel: (020)39352539 E-mail: zhush3@126.com

表 1 药对配伍时的体内药动学参数的改变

Table 1 *In vivo* pharmacokinetic parameters of CMM pair compatibility

原味药	配伍药	动物	药动学参数的变化	机制
远志 ^[8]	石菖蒲	兔	3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸(TMCA)Ka 和 $t_{1/2\alpha}$ 、CL/F 下降, C_{max} 、 t_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 升高	石菖蒲使远志代谢产物 TMCA 在兔体内吸收加快, 吸收量增大, 达峰时间延长, 消除减慢
高良姜 ^[9]	香附	大鼠	高良姜素 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 升高, t_{max} 下降	香附能促进高良姜素的吸收
黄连 ^[10]	吴茱萸	大鼠	盐酸小檗碱 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高, t_{max} 下降, $MRT_{0-\infty}$ 变化不大	吴茱萸能促进盐酸小檗碱的吸收, 对消除影响不大
当归 ^[11]	川芎	大鼠	阿魏酸的半衰期和 MRT 相近, C_{max} 下降, AUC 下降	配伍前后阿魏酸在体内消除特性都是一致的, 但配伍后吸收程度减少
丹参 ^[12]	三七	犬	丹参素 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、AUC 下降	配伍可使丹参素在体内的吸收程度降低, 体内的清除率加快

另外, 张壮等^[14]也考察了川芎赤芍配伍比例对芍药苷药动学的影响, 发现不同比例的川芎、赤芍配伍对芍药制剂中芍药苷的药动学行为无明显影响, 提示中药配伍比例并不是必然地导致其中某一种成分的药动学特征的变化。

王晓强等^[15]考察了黄连与生地黄不同比例配伍对小檗碱在大鼠体内药动学的影响, 发现小檗碱在大鼠体内的代谢过程符合一级二室模型。 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max}/AUC 可分别作为吸收程度与吸收速度指标来评价生物有效性^[16], 黄连与生地黄不同配伍比例组 $AUC_{0-\infty}$ 均具有显著性差异, 而 C_{max}/AUC 没有显著性差异, 说明生地黄对黄连中小檗碱的影响只是增加了其吸收程度, 而对其吸收速度影响很小。其中配伍大剂量的生地黄黄连组 AUC 最大, 说明黄连配伍大剂量的生地黄可显著提高黄连中小檗碱的生物利用度。

2 中药复方配伍对药动学参数的影响

中药复方由 3 种或 3 种以上中药配伍而成, 使其组分比两味中药配伍更加复杂, 其药动学研究也更加困难。

高文娟等^[17]建立 LC-MS 法测定大鼠血浆洋川芎内酯 I 的浓度, 比较活络效灵丹加减方和川芎单味药材提取物中洋川芎内酯 I 在大鼠体内的药动学参数, 发现 ig 活络效灵丹加减方提取物与川芎单味药提取物相比, AUC 和 C_{max} 显著降低, CL 显著增加, 这些显著变化说明复方降低了洋川芎内酯 I 血药浓度及达峰浓度, 且体内清除加快, 即配伍后洋川芎内酯 I 的体内过程发生了一定的变化。该实验还揭示了复方活络效灵丹加减方中其他成分对洋川

芎内酯 I 的药动学变化有较大的影响。谢华等^[18]研究发现家兔 ig 桃核承气汤和单味大黄后, 大黄酸血浆浓度-时间曲线符合二室开放模型, 且 ig 桃核承气汤大黄酸达峰浓度较 ig 单味大黄显著提高, 达峰时间也缩短, 表明复方配伍促进了大黄酸的吸收利用, 揭示了桃核承气汤配伍的合理性。然而, 复方配伍促进大黄酸吸收的原因尚不清楚, 还有待于进一步研究。

冯年平等^[19-20]对双黄连复方的不同配伍组合(黄芩单味药、黄芩加连翘、黄芩加金银花和双黄连复方)中药效成分在大鼠体内的药动学进行研究, 通过观察与测定大鼠分别单次 ig 不同配伍方后血中黄芩素的药动学特征, 发现 4 组配伍中除了 $t_{1/2\alpha}$ 、 C_{max} 和 AUC_{0-36} 有显著性差异外, 其他动力学参数均无显著性差异。但与单方和缺味配方相比, 复方双黄连中黄芩苷的生物利用度显著降低, 说明复方配伍会导致药效成分代谢动力学的差异^[21]。孙丽丽等^[22]将大鼠分别 ig 枳实、枳实-栀子、枳实-厚朴、枳实-栀子-厚朴汤剂, 研究 4 种配伍汤剂 ig 后柚皮素与橙皮素在血浆中的药动学参数。结果发现枳实-栀子-厚朴配伍组橙皮素的生物利用度比单味枳实组有所提高, 但其提高的程度低于枳实-厚朴配伍组, 其原因可能是 3 味药材共同配伍时产生了某种药物相互作用部分抵消了厚朴或栀子促进橙皮素吸收量增加的作用, 但这一推论仍需进一步的实验验证。潘璐琳^[23]分别给大鼠 ig 葛根提取物和脑得生片, 其葛根素的药动学特征显示了药-时曲线均符合二室模型, t_{max} 没有较大的差异, 但 ig 脑得生后葛根素的 C_{max} 为葛根提取物的 2.01 倍, $AUC_{0-\infty}$ 为 3.20

倍, CL 为 0.63 倍, 表明脑得生中的其他配伍药材对葛根素的体内过程有较大的影响, 提高了葛根素口服吸收的生物利用度。段菊屏^[24]探讨了中药复方与单味五指毛桃根提取物中补骨脂素大鼠体内的药动学差异, 复方及五指毛桃根中补骨脂素在大鼠体内均呈一室模型, 但复方中补骨脂素的吸收滞后时间比单味药长, 其吸收速率常数也比单味药小, 吸收速度变慢, 从而使得复方 2 次达峰时间较晚; 复方的补骨脂素曲线下面积大于五指毛桃根, 提高了生物利用度。段旭光等^[25]比较了复方与单味药提取物中淫羊藿苷在大鼠体内的药动学差异, 从而探讨配伍对药效成分体内过程的影响。复方中的淫羊藿苷在大鼠体内呈二室模型, 单味药材中的淫羊藿苷在大鼠体内则呈一室模型。与单味药材相比, 复方中淫羊藿苷在大鼠体内吸收增加、消除及达峰时间延长、血浆清除率减少, 说明复方配伍对淫羊藿苷体内过程有显著影响。

3 单体成分之间配伍对药动学参数的影响

刘卉等^[26]探讨了甘草酸及其代谢产物甘草次酸对芍药中芍药苷在大鼠体内的药动学参数的影响。甘草酸能减小芍药苷的 C_{max} 和 t_{max} , 降低芍药苷 AUC; 甘草次酸能增加芍药苷的 C_{max} 和 t_{max} , 显著提高芍药苷 AUC。甘草酸可能竞争性抑制芍药苷的吸收, 从而降低芍药苷的生物利用度; 而甘草次酸能促进芍药苷的吸收, 进而显著增加其生物利用度。刘李等^[27]分别给大鼠 ig 黄芩苷和黄芩苷与小檗碱的混合物, 发现黄芩苷的血药浓度-时间曲线均呈双峰现象。在黄芩苷与小檗碱给药组中, 黄芩苷的第 1 个峰浓度、第 2 个峰浓度及血药浓度-时间曲线 AUC 与单用药组相比均有显著降低, 说明小檗碱可显著降低黄芩苷的 AUC, 小檗碱可能通过与黄芩苷生成共沉淀和抑制 β -葡萄糖醛酸酶活性进而减少黄芩苷转化成黄芩素影响黄芩苷的吸收。

4 基于药动学中中药配伍存在的问题

中药配伍后化学成分变得更加复杂, 对药动学的研究变得更加困难, 但不仅对药动学参数产生了很大的影响, 在其他方面也存在着很多问题。

4.1 配伍可影响药动学的测定

由于复方中有的成分量低, 其血、尿和其他组织中的浓度更低, 以致难于检测, 蒋学华等^[28]检测兔 *po* 百合固金汤冲剂后芍药苷的血浆浓度, 结果未能检测出芍药苷, 但若加大给药剂量考察药物的体内过程, 并不能直接反映药物的体内过程, 因为药

物的给药剂量不同, 在体内体现的代谢与转化情况一般是不一样的^[29], 如天麻提取物中天麻素给药剂量在 50~100 mg/kg 时, 在大鼠体内符合一级吸收线性动力学过程, 而剂量在 200 mg/kg 以上则表现出非线性动力学特征^[30]。多数复方的有效成分未明确, 且相当一部分微量测定方法尚未建立, 不能定性、定量测定其有效成分, 如当归与川芎合用后, 血浆中阿魏酸的浓度不是两味中药的浓度相加, 而是显著低于单味中药, 提示了阿魏酸有可能不是佛手散的主要有效成分^[11]。从理论上讲, 体内复方制剂的化学成分虽能代表该复方的整体疗效, 但有效成分往往有很多种, 现有的技术条件还很难测定所有的有效成分。另外, 复方制剂服用后进入体内能被检测到的且有意义的化学成分数量不多, 这可能与复方中的许多化学成分平均分布于体液后量很低而目前所具备的方法和设备尚难检出有关。

4.2 配伍可影响中药的体内过程

许多中药中已知的化学成分的体内过程可能会受其他成分吸收、分布、排泄的影响, 即在体内会发生代谢变化或复杂的药物间相互作用, 导致中药进入人体后会发生很大的变化, 活络效灵丹加减方降低了 ig 后洋川芎内酯 I 血药浓度与达峰浓度, 且体内清除加快, 即配伍后洋川芎内酯 I 的体内过程发生了变化, 表明复方中其他成分可能会与待测物竞争转运载体, 减弱了大鼠体内洋川芎内酯 I 的吸收, 或与洋川芎内酯 I 发生了物理或化学反应, 使得大鼠体内洋川芎内酯 I 代谢或转化成其他物质导致血药浓度降低^[17]。以芍药苷作为指标性成分, 观察四逆散中芍药苷的体内过程发现复方配伍后芍药苷的生物利用度较单独应用芍药苷显著降低, 提示了四逆散中芍药可能不仅以原形药的形式发挥作用, 还存在肠道菌群和肝药酶作用后的代谢物, 或复方配伍后方中其他化学成分促进了芍药苷的代谢转化, 而使血浆中原形药浓度降低^[31]。而且, 大部分中药含有的化学成分的量极微, 这种客观存在的问题使得其药动学研究变得更难: 说不清哪种为起效的物质, 也说不清这样的物质在体内发生哪种变化, 其变化与药效的关系又是如何的。

另外, 中药配伍后也可影响药物的代谢酶, 有研究表明^[32], 与单用藜芦相比, 藜芦配伍北沙参对大鼠 CYP3A4 酶具有抑制作用, 对 CYP1A2、CYP2C9 酶具有诱导作用, 而与单用北沙参相比, 北沙参配伍藜芦具有抑制大鼠 CYP3A4 酶的作用, 对 CYP1A2

酶具有诱导作用,对 CYP2C9、CYP2C19 酶无明显影响,提示服用这些中药时,由于对 CYP3A4 酶的抑制作用而改变内源性物质的代谢和生理功能,进而影响其中某些成分的代谢,产生药物相互作用甚至产生毒性。肖成荣等^[33]发现甘草与芫花合用后,CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 酶活性增加,两药合用对药物代谢酶的影响可能会使某些药物毒性成分在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响。因此,要合理利用中药配伍。

4.3 配伍可影响中药的体外过程

中药配伍后由于药物化学成分的相互作用,可能会使药物产生沉淀,如大黄和黄连在复方配伍煎煮时可出现沉淀反应致使其有效成分在汤剂中的量减少^[34];也可能使药物产生氧化还原反应,如有研究者^[35-36]选取有代表性的药材分别与苦参配伍,用水煎煮提取,发现中药配伍后,氧化苦参碱的量降低,而苦参碱的量升高,说明苦参入药后苦参碱和氧化苦参碱之间存在相互转化。崔健等^[37]发现山豆根与木蝴蝶、丹参、黄柏、玄参等配伍合煎时,氧化苦参碱的量随着时间的延长而减少直至消失,苦参碱的量增加,可能是因为氧化苦参碱结构中含有 N→O 配位键,当与羟基、醛基、双键类化合物煎提时,会被还原为苦参碱;还有可能使药物发生水解、降解等。曾惠芳等^[38]研究了虎杖单煎、复方共煎过程中的物理化学变化,发现虎杖分别与山楂、五味子配伍时,其煎出液中的总蒽醌量均较虎杖单煎液低,推测五味子、山楂所含有机酸能促进蒽醌类水解,导致虎杖总蒽醌溶出率降低。朱丹妮等^[39]研究表明五味子水煎液中的 5-羟甲基-2-糠醛是在煎煮过程中新产生的化学成分,据此分析生脉散中 5-羟甲基-2-糠醛产生和变化的机制为麦冬在与五味子共煎时(酸性条件下),麦冬中所含的糖降解生成了 5-羟甲基-2-糠醛。

5 结语

目前中药药动学特别是多成分的药动学研究仍处于探索阶段,对于中药配伍后对药动学产生的影响仍需进行进一步的探索。

由于中药复方的化学成分非常复杂,所以其配伍规律的相关研究具有很大困难,但随着科学理论的发展,高新技术手段和研究方法的引入,中药的配伍研究将会有很大的突破,在中药现代化的道路上将会发挥更加重要的作用,推进中药更广泛地走向世界。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药理学学报, 2005, 40(5): 395-401.
- [2] 冯彬彬, 张建海, 徐晓玉, 等. 中药复方药动学研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 77-79.
- [3] 汤响林, 易剑峰, 梁乾德, 等. 人参-附子配伍比例对人参皂苷成分溶出影响研究 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 36-41.
- [4] 高晓山. 病理生理条件下中药十八反实验研究的综合报道 [J]. 中医杂志, 1991, 41(1): 36-38.
- [5] 李 嫒, 王文倩, 郭 辉, 等. 中药药动学——血药浓度法在方剂配伍合理性研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2289-2294.
- [6] 马 昕. 浅谈中药复方的药代动力学 [J]. 北方药学, 2011, 8(11): 18-19.
- [7] 冯 瑾. 黄芩-黄连药对药代动力学及相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [8] 房敏峰, 李云峰, 张文娟, 等. 石菖蒲对远志药代动力学的影响 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2010, 40(1): 85-88.
- [9] 王永振. 高良姜、香附药对的配伍研究 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2009.
- [10] 王 静, 袁子民, 张振秋. 黄连、吴茱萸药对中盐酸小檗碱在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(5): 755-759.
- [11] 刘晓东, 薛玉英, 谢 林, 等. 大鼠灌胃川芎、当归及其复方后阿魏酸的药代动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(5): 448-451.
- [12] 张丝韵, 宋 敏, 卢俊钢, 等. 丹参与三七配伍对主要活性成分药代动力学行为的影响 [J]. 药理学学报, 2010, 45(11): 1433-1439.
- [13] 张 壮, 刘 楠, 陈可冀, 等. 川芎赤芍配伍比例对阿魏酸在麻醉犬体内药代动力学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(3): 28-31.
- [14] 张 壮, 闫彦芳, 陈可冀. 川芎赤芍配伍比例对芍药苷药代动力学的影响 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(11): 688-691.
- [15] 王晓强, 杨明炜, 刘芳芳, 等. 黄连与生地黄不同比例配伍对小檗碱在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1795-1797.
- [16] 黄圣凯, 韩可勤. 生物等效性评价的统计方法 [J]. 中国药学杂志, 1994, 29(5): 312-314.
- [17] 高文娟, 王 雪, 马春靖, 等. 单方与复方给药后洋川芎内酯 I 在大鼠体内的药动学比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 427-431.
- [18] 谢 华, 马越鸣, 王天明, 等. 桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药代动力学 [J]. 中药药理与临

- 床, 2005, 21(2): 1-3.
- [19] 冯年平, 都广李, 狄斌, 等. 试论中药方剂配伍—代谢关系 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(10): 6-9.
- [20] Feng N P, Di B, Liu W Y. Comparison of the metabolism of Baicalin in rats orally administered with *Radix scutellariae* extract and Shuang-Huang-Lian extract [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(8): 978-983.
- [21] Di B, Feng N, Liu W. Pharmacokinetic comparisons of Shuang-Huang-Lian with the different combinations of its constitutional herbs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 401-405.
- [22] 孙丽丽, 冯芳, 赵孝蕊. 栀子厚朴汤配伍变化对柚皮素与橙皮素药代动力学的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(5): 431-435.
- [23] 潘璐琳. 脑得生片有效成分葛根素及阿魏酸的胃肠吸收代谢及其药代动力学研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2009.
- [24] 段菊屏. 中药复方及单味五指毛桃根中补骨脂素大鼠体内药动学研究 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(4): 29-31.
- [25] 段旭光, 周崇文, 陈科, 等. 中药复方及单味药材中淫羊藿苷的大鼠体内药动学分析 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(19): 81-83.
- [26] 刘卉, 单进军, 康安, 等. 甘草酸和甘草次酸对芍药苷在大鼠体内药动学参数的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1610-1614.
- [27] 刘李, 邓远雄, 张冬梅, 等. 小檗碱对黄芩苷在大鼠中药代动力学的影响 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(2): 137-141.
- [28] 蒋学华, 刘世端, 徐萍, 等. 反相高效液相色谱法测定血浆中芍药甙的含量 [J]. 中成药, 1993, 15(2): 29-30.
- [29] 黄娟萍, 罗裕, 江力, 等. 中药药动学研究中给药剂量的现状分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(21): 1685-1689.
- [30] 杨园, 杜鹏, 陈勇, 等. 不同剂量天麻提取物中天麻素在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中医药学报, 2010, 38(5): 94-97.
- [31] 刘东锋, 张莉, 陈婷. 四逆散有效成分芍药苷药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 36-38.
- [32] 朱冠秀, 王宇光, 马增春, 等. 北沙参与藜芦配伍对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 107-111.
- [33] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 48-50.
- [34] 关怀, 穆阳, 高燕, 等. 不同配伍剂量对大黄-黄连药对的有效成分及药理作用的影响研究 [J]. 北京中医, 2000, 19(2): 53-55.
- [35] 宋小妹, 考玉萍. 洁身洗剂中苦参化学成分转化研究 [J]. 西北药学杂志, 2000, 15(6): 257-259.
- [36] 李丽贤, 陈新, 崔健. 苦参与蛇床子配伍后苦参碱含量变化 [J]. 长春中医学院学报, 2002, 18(4): 44-45.
- [37] 崔健, 耿惠, 刘淑杰, 等. 山豆根在复方中化学成分变化的研究 [J]. 中草药, 2001, 32(7): 613-614.
- [38] 曾惠芳, 苏子仁, 史俏蓉, 等. 虎杖单煎、复方共煎过程中的物理化学变化初探 [J]. 中国药房, 1999, 10(3): 112-113.
- [39] 朱丹妮, 李志明, 严永清, 等. 生脉散复方化学的动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究 (II) [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(5): 291-293.