

三黄泻心汤研究现状及其关键技术与核心问题分析

陈哲杰¹, 李文^{1*}, 林美斯¹, 何瑶¹, 傅超美¹, 高飞², 章津铭³

1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 香港大学李嘉诚医学院 中医药学院, 香港 999077
3. 澳门大学中华医药研究院 澳门大学中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078

摘要: 三黄泻心汤沿用至今已有千年历史, 临床上被广泛用于火热壅盛所致诸症的治疗, 三黄泻心汤衍化出的三黄片、一清颗粒等药物已成为我国家庭的常备药品。针对三黄泻心汤近 50 年的研究报道进行归纳总结, 分析其研究特点与优势, 找出关键环节与核心问题, 为三黄泻心汤的现代化研究与开发提供借鉴。

关键词: 三黄泻心汤; 基础研究; 现代开发; 关键技术; 核心问题

中图分类号: R283.1; R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)22-4111-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.22.029

Research status of Sanhuang Xiexin Decoction and analyses of key technologies and core issues

CHEN Zhe-jie¹, LI Wen¹, LIN Mei-si¹, HE Yao¹, FU Chao-mei¹, GAO Fei², ZHANG Jin-ming³

1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Traditional Chinese Medicine College, Li Ka-shing Medical College, Hong Kong University, Hong Kong 999077, China
3. State Key Laboratory of Quality Research Macao University of Traditional Chinese Medicine, Macao Institute of Medical University, Macao 999078, China

Abstract: Sanhuang Xiexin Decoction is one of the ancient decoctions, which has thousands years of history and has been still used nowadays. It is widely used in the diseases which are caused by exuberant fire in clinic. Sanhuang Tablets and Yiqing Granules which are derived from Sanhuang Xiexin Decoction have become standing drugs in Chinese families. This paper reviewed the research reports on Sanhuang Xiexin Decoction for recent 50 years, analyzed the researching characteristics and superiorities of Sanhuang Xiexin Decoction, and found out the key links and core problems. The aim of this paper is to provide the references for the research of modernization and development of Sanhuang Xiexin Decoction.

Key words: Sanhuang Xiexin Decoction; basic researches; modern development; key technologies; core issues

三黄泻心汤又名“三黄汤”“伊尹三黄汤”, 全方由大黄、黄连、黄芩组成。该方为商朝伊尹所创, 首载于东汉张仲景所撰之《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治第十六》, 其方曰: “心气不足、吐血、衄血, 泻心汤主之。大黄二两, 黄连、黄芩各一两, 右三味以水三升, 煮取一升, 顿服之^[1]”。唐朝孙思邈所著《备急千金方》称其为“三黄汤”。

宋朝《太平惠民和剂局方》沿用了孙思邈的名称, 并改剂型为蜜丸, 其成方制剂名曰“三黄丸”。其后《普济本事方》又载散剂, 其名曰“三黄散”。

以三黄泻心汤开发的三黄片于 1997 年收载于部颁标准^[2], 2000 年开始收载于《中国药典》^[3]。因其显著的疗效与巨大的市场需求, 220 个药品生产企业均生产该药, 目前三黄片已有 222 个国药准

收稿日期: 2016-04-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373987); 成都中医药大学校基金项目(ZRQN1648)

作者简介: 陈哲杰(1991—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药新制剂和新剂型。E-mail: zhejiechen@126.com

*通信作者 李文(1982—), 女, 讲师, 在读博士, 研究方向为中药新制剂和新剂型。E-mail: wander1210@sina.cn

字批准文号,而三黄系列其他剂型药物的研发也取得了诸多成绩。开发稍晚的一清系列制剂目前已有一清片、一清颗粒、一清胶囊/软胶囊、一清滴丸 4 种剂型,在临床应用上也备受医生与患者的青睐。其中一清颗粒是一清系列制剂中生产规模最大、临床应用最广的品种,年产值近 10 个亿,为目前临床上治疗口舌生疮、咽炎出血的首选药物^[4]。

本文通过系统梳理三黄泻心汤相关文献,对其研究现状进行综述,提出其现代研究中的几个关键技术与核心问题,以期促进三黄泻心汤的基础研究与现代开发,使之成为中药现代化的典范。

1 三黄泻心汤的研究与开发现状

1.1 处方精简而有效,为治火热壅盛之经典方

三黄泻心汤出自东汉张仲景所撰之《金匮要略》,仲景遣方以“药少而精”著称^[5]。三黄泻心汤处方由大黄、黄连、黄芩 3 味苦寒之药组成,具有清热泻火解毒、化瘀凉血止血之效。大黄为君药,导热下行,以泻代清,止血而不留瘀^[6],主泻下焦之火。黄连、黄芩具清热燥湿、泻火解毒之功,分清上、下焦之火,共为臣药,辅助大黄^[7]。3 药配伍,既相互策应又各有侧重,直清上、中、下三焦之火。其用药精简、组方经典,治疗火热壅盛所致诸症效专力宏,《太平惠民和剂局方》论述该方主治为“治丈夫、妇人三焦积热。上焦有热,眼目赤肿,头项肿痛,口舌生疮;中焦有热,心膈烦躁,不美饮食;下焦有热,小便赤涩,大便秘结。五脏俱热,即生疮疖疮痍。及治五般痔疾,粪门肿痛,或下鲜血”^[8]。该方历经千年,目前仍被广泛用于火热壅盛所致诸症的治疗,三黄泻心汤对火热壅盛之吐血、衄血疗效尤为显著,有“吐、衄神方”之美誉^[9]。

1.2 基础研究成果多且临床应用广

三黄泻心汤大量的化学成分研究表明,其主要药效物质基础为 3 味中药所含的大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、黄连碱、巴马汀、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等成分^[10-12],是一个典型的多成分中药复方剂。

三黄泻心汤近 50 年来的药理研究表明,其具有抗细菌内毒素^[13-14]、抗菌^[15-18]、保护胃黏膜^[19]、降血糖^[20]等作用。对心血管系统以及血液系统的影响包括:调血脂^[21]、降血压^[22]、促进凝血功能^[23-24]、降低血液黏稠度^[25]等,对大脑缺血再灌注也具有很好的保护作用^[26]。此外,还有一些研究表明三黄泻心汤具有降低抗癌药顺铂的毒性、速效镇静及改善

苯肼中毒家兔肝肾功能的作用,但由于相关文献数量少且年代较为久远,因此还有待进一步证实。以上药理学研究中,保护胃黏膜、抗病原微生物、抗炎、促凝血等作用使三黄泻心汤传统功能主治得到了科学的印证,而对高血糖、高血压、脑缺血再灌注等疾病动物模型的药理作用的发现对三黄泻心汤扩大临床适应症有很高的参考价值。

三黄泻心汤主要的给药方式有口服、外用、灌肠 3 种,适应症众多且临床应用十分广泛。传统中医主要将其用于邪火内炽、迫血妄行所致病症,包括吐血、衄血;积热上冲所致之目赤肿痛,口舌生疮;疮疡,兼有心膈烦热、大便干结、便秘;湿热内蕴所致之黄疸,兼有胸痞烦热等。此外,现代临床还将其用于肺结核顽固性痰血^[27]、慢性溃疡性结肠炎^[28]、小儿急性细菌性痢疾^[29]等疾病的治疗,并可与其他药物联用治疗多种疾病^[30-32]。

1.3 中成药开发多而有序且剂型丰富

在大量的基础研究与临床实践的基础上,紧跟中药制剂现代化的发展原则,在几代中医药人的努力下,三黄泻心汤已被开发成多个中成药品种,包括三黄系列制剂、一清系列制剂。

1958 年在三黄泻心汤的基础上研制出三黄片,1992 年在三黄片的基础上又研制出三黄胶囊^[33],近几年在前 2 个剂型的基础上经过研究又研制出速释片^[34]、滴丸剂^[35]2 个新剂型。为适应不同剂型的特点,三黄系列制剂的原料也不断作出调整。三黄片处方中涉及的原料为大黄细粉、大黄醇提物、盐酸小檗碱、黄芩浸膏^[36],而为配合滴丸载药量小的特点,三黄滴丸剂处方进一步衍化为大黄提取物、黄连提取物、黄芩提取物^[35]。

作为三黄泻心汤发展的另一大类品种,一清系列制剂目前已有 4 种剂型,分别为一清片、一清颗粒、一清胶囊/软胶囊、一清滴丸^[37]。与三黄系列制剂不同,其制备均以大黄、黄连、黄芩分别用水煎煮提取,将煎液干燥成浸膏粉,最后制成中成药^[36]。强调复方合煎是传统的三黄泻心汤的制法,而一清系列药材分煎是依据三黄泻心汤基础研究的成果^[38-40],为避免药材复方合煎过程中有效成分产生“絮状物”而被除去,避免有效物质损失而采取的工艺。

2 三黄泻心汤研究中的关键技术与核心问题

2.1 三黄泻心汤药材的基原与功效关系有待深入研究

中国幅员辽阔,药材资源丰富,古代不同地区

医家用药对同一药物的品种认识不一，一药多基原情况普遍，有的来源于同属不同种，有的甚至为不同属或不同科。三黄泻心汤处方中大黄为多基原品种^[41]，《中国药典》2015 年版一部收载大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根茎（表 1）。根据东汉成书的《神农本草经》以及历代本草典籍对大黄泻下作用的描述，能够肯定大黄是蓼科掌叶属植物，其所含有的结合型蒽醌经口服具有接触性泻下作用。而更早时期药用大黄的具体来源确难认定，但通过对产地的解析

可知目前所用 3 个物种应大致包括在内^[43]。目前掌叶大黄产量占大黄的大部分，唐古特大黄产量仅次于掌叶大黄，药用大黄产量最少。

方中黄连也为多基原品种。《中国药典》2015 年版一部收载黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎（表 2），前 2 种基原黄连又分别习称“味连”和“雅连”。目前以“味连”应用最广，占黄连销量的 90%以上。“雅连”栽培面积小，野生资源已稀缺，商品供应量少。云连目前市场供应量也很少，野生品更是濒临灭绝^[41,43]。

表 1 不同基原大黄情况对比
Table 1 Comparison on *Rhei Radix et Rhizoma* from different origins

基原	主产地	药材来源	蒽醌类化合物的量及比例 ^[42]
掌叶大黄	甘肃、青海、西藏、四川	多为栽培品	总量约 2.15%，其中芦荟大黄素约 0.31%，大黄酸约 0.49%，大黄素约 0.36%，大黄酚约 0.77%，大黄素甲醚约 0.22%
唐古特大黄	青海、甘肃、西藏、四川	野生品或栽培品	总量约 2.10%，其中芦荟大黄素约 0.33%，大黄酸约 0.97%，大黄素约 0.25%，大黄酚约 0.42%，大黄素甲醚约 0.13%
药用大黄	四川、贵州、云南、湖北、陕西	野生品或栽培品	总量约 2.08%，其中芦荟大黄素约 0.54%，大黄酸约 0.45%，大黄素约 0.27%，大黄酚约 0.58%，大黄素甲醚约 0.24%

表 2 不同基原黄连情况对比
Table 2 Comparison on *Coptidis Rhizoma* from different origins

基原	主产地	药材来源	生物碱的量及比例 ^[44]
黄连（味连）	重庆石柱县，四川洪雅、峨眉，湖北，陕西，甘肃	主要为栽培品，野生品不多见	总量约 16.0%，其中药根碱约 0.68%，表小檗碱约 2.07%，黄连碱约 2.65%，巴马汀约 1.77%，盐酸小檗碱约 8.82%
三角叶黄连（雅连）	四川洪雅、峨眉	栽培品少，野生品极少见	总量约 13.4%，其中药根碱约 0.32%，表小檗碱约 1.94%，黄连碱约 2.15%，巴马汀约 0.97%，盐酸小檗碱约 8.02%
云连	云南德钦、碧江，西藏东南部	主要为栽培品，野生品濒危	总量约 13.5%，其中药根碱约 0.08%，表小檗碱约 0.70%，黄连碱约 0.99%，巴马汀约 0.08%，盐酸小檗碱约 11.68%

由表 1 和 2 可知，同一药材的不同基原品种，药效物质基础有较大差异，必然影响药理作用和临床疗效。其次是一种多品，即指某一具体中药，包括栽培品种、野生种以及通过变异或培育形成的优质品种，它们在遗传学上属同一物种，但在性状等方面已有较大差别，也可能明显影响功效。目前有研究称不同基原大黄^[45]、黄连^[46]在药理作用方面确实存在差异，还有相关报道表明几个多基原药材的不同组合配伍所形成的处方其药效也会发生变

化。而作为以大黄、黄连入药的三黄泻心汤及其开发的中成药对药材基原选择的研究相对薄弱，目前少有关于三黄泻心汤不同基原药材的不同组合对其药效影响的报道。

在对待同一药材不同基原品种的问题上，“品种一错，全盘皆否”^[47]。由此可见，基原的差异对于中药材的影响是巨大的。作为经典古方，三黄泻心汤中大黄^[48]、黄连^[49]的主要药用基原品种在不同时期都有一定变化，而这种变化对其功效影响有待进

一步的研究。借助现代科学技术,以药材的基原差异为着眼点,研究三黄泻心汤及其开发的中成药的功效变化,对于控制相关中成药质量,确保药品安全有效意义重大。

2.2 三黄泻心汤“复方合煎”有待深入研究

“药有个性之专长,方有合群之妙用”,传统中药复方汤剂为中医临床用药的重要形式,其以“七情”配伍为基,以“君、臣、佐、使”制方,以水为媒,众药合和以为剂,中药复方合煎是中医用药遣方之精髓。三黄泻心汤原方:“大黄二两,黄连、黄芩各一两,右三味以水三升,煮取一升,顿服之”^[1]。历代医家制备三黄泻心汤,均以水为溶剂,大黄、黄连、黄芩3药复方合煎,此法在中医临床已沿用千年。而现代有研究者认为三黄泻心汤复方合煎会产生“絮状物”,易作为沉淀杂质弃去,目前制药企业在相关中成药生产过程中放弃了复方合煎的制法。

研究表明,在复方合煎过程中由于温度、溶媒等因素的作用,药材所含有效成分之间发生了复杂的理化反应,药效物质基础发生了变化。现已证明三黄泻心汤分煎液与合煎液在药效物质基础上确实存在差异^[15,50-51],且复方合煎对于三黄泻心汤药效物质的代谢过程也有明显影响^[52],故三黄泻心汤分煎液与合煎液临床疗效势必存在差异。因此,三黄泻心汤药材复方合煎制法不容忽视,这也是中医药防治疾病的精髓之一。

目前,针对三黄泻心汤的研究中也罕有对其分煎液与合煎液在药效物质基础、药理毒理、代谢组学等方面的系统对比研究。在没有明确的研究结论的情况下,三黄系列制剂、一清系列制剂忽略药材复方合煎这个重要环节的制备工艺值得深入研究。

2.3 三黄泻心汤“絮状物”有待深入研究

《金匱要略》原方对三黄泻心汤有“以水三升,煮取一升,顿服之”的要求^[1],其中“顿”为副词,有立刻、快速之意,《简明中医辞典》谓“顿服”是指一次性较快地将药物服完,可见古人在制备三黄泻心汤后均趁热快速服下,且《伤寒论》泻心汤类方也有“温服”要求^[53]。相关研究表明,中药复方合煎后汤液在温热条件下存在大量絮状物,顿服后,游离态、络合态、结合态药效物质均进入胃肠道,药效成分的总摄入量没有减少^[54],絮状物进入胃肠以后缓慢释放而显效^[55],这是传统中药的经典服用方法之一,必须遵循。三黄泻心汤中存在的大量“絮状物”是其药效物质基础不可或缺的一部分^[56](图1),早期研究者在没有深刻理解三黄泻心汤传统“顿服”方法的情况下,势必得出复方合煎产生大量“絮状物”且导致药材有效成分溶出度降低的研究结论^[40]。

笔者分析其原因还有以下几点:(1)“絮状物”的有效性重视不够^[57],夸大了所谓的“有效物质溶出度降低”的影响^[40]; (2)液体制剂的稳定性要求,导致“絮状物”被当成杂质,尽量除去; (3)药效

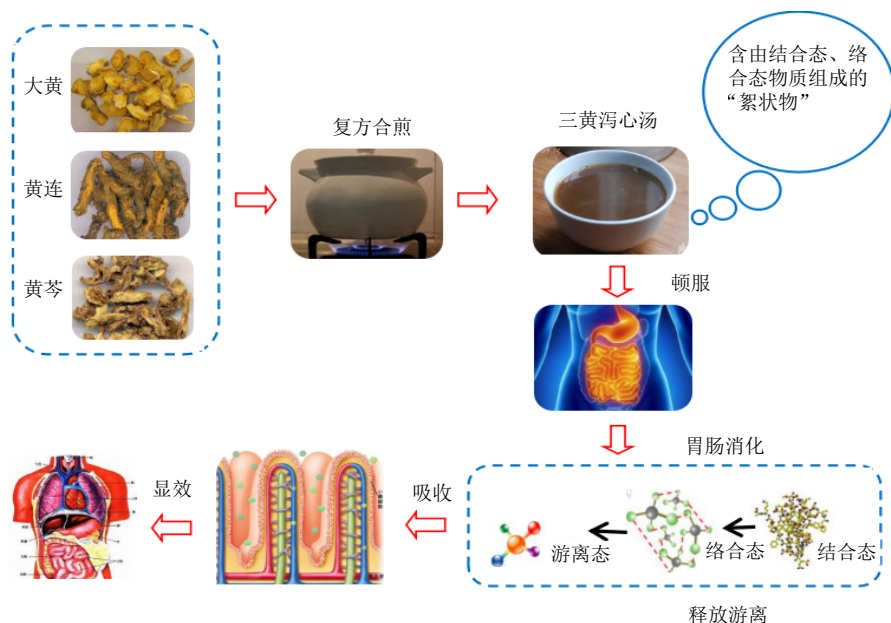


图1 三黄泻心汤“絮状物”重要性示意图

Fig. 1 Schematic of importance of flocs in Sanhuang Xiexin Decoction

物质基础研究长期被“唯成分论”左右,缺乏对三黄泻心汤“物质-代谢-药效”的整体研究。由于以上原因,三黄泻心汤“絮状物”未得到深入研究,导致产品开发中盲目避免“絮状物”产生。因此,科学对待三黄泻心汤所含“絮状物”,并进行深入研究对于全面把握三黄泻心汤物质基础十分重要。

2.4 三黄泻心汤减“毒”机制有待进一步阐明

中医有“是药三分毒”之说,随着研究的深入,大黄、黄连等传统无毒中药的毒副作用也见诸报道。1978年新加坡卫生部颁布黄连“禁用令”,宣布新加坡全国禁用黄连及含小檗碱的药物,新加坡方面认为黄连和含小檗碱药物会引起婴儿严重黄疸病。2001年美国“国家毒理学规划”称口服大黄素14周以上,会产生明显肝肾毒性,甚至有致癌风险^[58]。

明代医家张景岳所著《类经》中有“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之偏也”之说。传统中医认为中药的“毒”即偏性,乃“效”之基础。由于国外对我国传统医药理解不深入,无法辨证看待“毒”与“效”的密切联系,造成了对大黄等传统无毒药材片面的“毒性”认识^[59]。目前韩国已禁用大黄,美国、新加坡、马来西亚等国也已禁用黄连^[60],一些国家和地区也逐渐对大黄、黄连加强了监管,这使许多含大黄、黄连的中成药进入国际市场之路更加困难。

而在国内以大黄、黄连入药的三黄泻心汤及其开发中成药在临床上却鲜有以上毒副作用报道。复方配伍是中医遣方用药以达“增效减毒”的核心指导思想,中药配伍理论认为:相须者,复方配伍以为剂,增药之力,扩方之效;相畏(相杀)者,复方配伍以为剂,矫性之偏,抑药之毒。三黄泻心汤作为传统中药复方,“配伍”与其毒副作用小必定有着密切联系,但目前三黄泻心汤减“毒”机制尚无明确论述与研究。

三黄泻心汤疗效突出、毒副作用小,为长期临床实践所验证,重视其减“毒”机制研究有助于进一步提升其开发中成药的科学内涵,对于三黄系列制剂、一清系列制剂的现代化发展与相关中成药的国际化都有极其重大的意义。

2.5 三黄方系列制剂质量控制有待进一步提高

三黄泻心汤开发而来的三黄系列制剂、一清系列制剂已成为我国普通家庭常备药物,市场需求量巨大。中药化学成分的复杂性,制备工艺条件与参数差异等是影响中成药药效成分的组成、含量及理

化性质的重要因素^[61]。生产三黄泻心汤制剂的企业众多,涉及药材基原较多,生产设备及工艺各不相同,这些因素都不同程度地影响着产品质量^[62-63]。

质量控制与评价是确保中药制剂安全、有效的重要手段,且应以质量过程控制为主,质量检测评价为辅。质量控制主要包括化学成分控制、理化性质控制,目前对三黄系列制剂、一清系列制剂的质量控制尚处于“检测评价”阶段,如一清颗粒《中国药典》2015年版一部质量标准中采用薄层色谱法,以大黄、黄芩、黄连3味药的对照药材,以及大黄素、黄芩苷、盐酸小檗碱3个有效成分的化学对照品为对照进行定性鉴别,采用高效液相色谱法以黄芩苷为指标进行定量鉴别,控制其质量,这样依靠规定的个别指标来判定药品是否合格,对药品质量的控制力度有限。而备受推崇的质量“过程控制”体系,通过在线控制技术可以监控药品的整个生产过程,使药品化学成分、理化性质的均一性得到保障。

中成药制药技术要走向现代化,质量控制由“检测评价”阶段过渡到“过程控制”阶段是大势所趋^[64],而作为临床使用量颇大的三黄泻心汤开发的中成药,在其质量控制中引入“过程控制”的理念,有利于引导中成药质量控制理念转变,保障用药的安全性与有效性。

3 讨论与展望

屠呦呦研究员在诺贝尔获奖感言中引用毛主席的话说:“中国医药学是一个伟大的宝库,我们应当去努力挖掘,加以提高。”三黄泻心汤是问世逾今已近千年的经方代表,其组方科学、制备得法、疗效确切,是我国先民智慧的结晶。与三黄泻心汤相似,我国传统经典方剂的正确使用和科学开发也在中药现代化的过程中被广泛关注与重点研究,部分研究成果已成为中药现代化的“先遣队”。然而在经方理论认识、物质基础探明、制备工艺优化等方面仍存在一些共性问题。

3.1 理性对待经方的开发

经方是指经典医药著作中记载的方剂,以张仲景的方剂为代表。其特点可概括为“普、简、廉、效”。经方开发应秉承理性开发,传承创新的原则:(1)对于部分历史悠久,经过多次转载的名方,在不同古籍所载药味不同,比例不一,极易导致开发混乱,故应着力于深入研究其配伍作用和量效关系,科学阐释其处方科学内涵;(2)开展组方药物药性理论及生物学基础研究,建立中药经方基础研究模

式, 阐明经方的物质基础及作用机制; (3) 整合运用网络药理学、计算科学、系统生物学等多学科交叉方法, 攻克传统经方体系, 解析关键技术难题, 深入阐明中药配伍、机体、疾病之间的科学关联; (4) 以经方服用剂量难确定、安全性、有效性等难题为突破口, 以现代中药研究方法与技术突破传统经方二次开发瓶颈, 并结合现代临床试验进一步验证。

3.2 提取新溶媒与新方法对经方的影响

随着科学技术的进步, 中药提取过程新溶媒与新方法不断出现, 如采用乙醇等有机溶剂替代水对药材进行提取或将传统煎煮工艺改为超临界流体萃取工艺等。与传统水煎相比, 采用新提取溶媒或新提取方法后的工艺能将药效物质更大程度地提取出来, 与此同时毒副作用物质也可能富集, 从而使经方原有功效增加的同时毒副作用变大, 使以经方开发的现代中成药安全性与有效性需进一步研究确认。

3.3 药物单煎与合煎差异应予以重视

中药复方自古讲究复方合煎, 然而复方合煎与单煎制备后其物质基础、代谢过程存在差异, 对其原有功效也必定会产生较大影响。应加强复方合煎与分煎药物之间的差异研究, 为经方开发的煎煮方法确定提供研究数据支持。

三黄泻心汤作为我国传统医药经方代表之一, 随着三黄泻心汤在“复方合煎”科学性的探明、物质基础研究中“絮状物”的研究、药材基原对功效影响的揭示、减“毒”机制的阐明、相关中成药质量控制方法的提高等方面研究的深入开展, 有望为中药复方的现代化开发探索出一套值得借鉴的模式, 逐步将我国传统经典方剂开发成为物质基础清楚, 作用机制明确的现代中成药。

参考文献

- [1] 范永升. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准——中药成方制剂 (第 12 册) [S]. 1997.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2000.
- [4] 白雁, 李艳英. 近红外光谱法快速分析不同厂家的一清颗粒 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2413-2416.
- [5] 张志民, 李锐. 从甘草干姜汤、干姜附子汤谈张仲景制方用药的一些特点 [J]. 中医杂志, 1983, 10(11): 4-6.
- [6] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [7] 中华人民共和国药典临床用药须知·中药成方制剂卷 [S]. 2015.
- [8] 陈师文. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959.
- [9] 谭正怀, 唐大轩, 李杭翼. 泻心汤配伍理论实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 99-102.
- [10] 耿慧春, 辛颖, 艾凤伟, 等. 三黄泻心汤 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 524-529.
- [11] 赖先荣, 张艺, 郑海杰, 等. 三黄方及其单味药药效物质基础的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 666-670.
- [12] 刘晶晶, 张贵君, 彭慧, 等. 三黄泻心汤药效组分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 103-108.
- [13] 熊玉霞, 孟宪丽, 张艺, 等. 泻心汤及其拆方抗内毒素作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 7-9.
- [14] 熊玉霞, 孟宪丽, 张艺, 等. 泻心汤抗内毒素有效部位的初步筛选 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1844-1847.
- [15] 秦亚东, 席先蓉, 梁光义, 等. 高效液相色谱法测定泻心汤不同煎液中黄芩苷的含量及体外抗菌作用比较 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(12): 2387-2389.
- [16] 张秀桥, 刘焱文, 林清华. 三黄泻心汤两种汤剂体外抗菌实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7): 61-63.
- [17] 陈芳园, 闵仲生. 三黄泻心汤水提物对痤疮丙酸杆菌体外抑制实验 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(1): 10-13.
- [18] 肖永平, 冯四林, 邱连建, 等. 三黄泻心汤中西医结合根除幽门螺杆菌感染的体内外实验研究 [J]. 中国药业, 2011, 20(15): 6-8.
- [19] 刘保林, 宣园园, 王晓虎, 等. 三黄泻心汤治疗上消化道出血的药效学研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 1-3.
- [20] 耿慧春, 杨波, 李彦冰. 三黄泻心汤对实验性糖尿病大鼠影响的研究 [J]. 中医药信息, 2010, 27(4): 57-59.
- [21] 吴家胜, 陆雄, 马越鸣, 等. 泻心汤对糖尿病大鼠早期肾病的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 73-77.
- [22] Tsai H H, Chen I J, Lo Y C. Effects of sanhuang xiexin-tang on U46619-induced increase in pulmonary arterial blood pressure [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(3): 457-462.
- [23] 刘保林, 陶玉. 三黄泻心汤及其组方对凝血系统的影响 [J]. 中药药理与临床, 1996, 5(2): 5-6.
- [24] 刘保林, 刘晓华. 三黄泻心汤治疗上消化道出血的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(1): 16-18.
- [25] 鲍军, 楼建国, 洪允祥, 等. 泻心汤体外抗凝及抗血小板聚集作用的研究 [J]. 中成药研究, 1988(6): 24-25.
- [26] 张祎, 陈文, 孟宪丽. 三黄泻心汤对全脑缺血再灌注大鼠氧化应激及炎症损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 1-5.
- [27] 陈海滨, 吴向东. 三黄汤治疗肺结核顽固性痰血 54 例 [J]. 蚌埠医学院学报, 1999, 24(6): 467.
- [28] 陈諒, 许山鹰. 三黄汤治疗慢性溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 北京中医, 2001, 10(4): 31-32.
- [29] 黄秀君. 三黄泻心汤灌肠治疗小儿急性细菌性痢疾 68 例: 附西药治疗 60 例对照 [J]. 浙江中医杂志, 2005,

- 40(4): 164.
- [30] 徐 静, 鞠 胜. 祛风明目中药口服配合三黄汤熏洗治疗睑缘炎 70 例疗效分析 [J]. 中外医疗, 2015, 34(3): 149-151.
- [31] 宋 玲, 张 明. 三黄汤、茵栀黄联合西药治疗新生儿黄疸 168 例临床观察 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(10): 75-76.
- [32] 朱 丽. 三黄汤内服联合夫西地酸乳膏外用治疗寻常型痤疮临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 100-101.
- [33] 刘翠哲, 陈大为. 三黄片的研究概况 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1827-1829.
- [34] 刘翠哲, 刘喜纲, 陈大为, 等. 三黄速释片的检测方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25(8): 929-931.
- [35] 于 艳, 徐 晶, 修丽丽, 等. 三黄滴丸的 HPLC-DAD 指纹图谱及其与组方药材的相关性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(13): 1057-1060.
- [36] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [37] 杨 希, 聂 晶, 谭静玲, 等. 一清系列制剂中大黄素和大黄酚的含量比较 [J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1340-1342.
- [38] 邹佳丽, 谢智勇, 姜晓飞, 等. 大黄黄连泻心汤不同配伍浸渍剂中蒽醌类成分变化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(4): 61-65.
- [39] 邹佳丽, 黄 萍, 袁月梅, 等. 大黄黄连泻心汤不同配伍浸渍剂中主要化学成分变化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 263-268.
- [40] 林似兰, 赵陆华, 吴智南. 大黄、黄连、黄柏、黄芩在复方汤剂中的反应研究: 配伍变化对有效成分溶出率的影响 [J]. 中草药, 1989, 20(6): 10-15.
- [41] 卫莹芳. 中药鉴定学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010.
- [42] 葛建华, 刘训红, 许 虎, 等. 基于化学分析的不同品种大黄区分研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2309-2313.
- [43] 彭 成. 中华道地药材 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011.
- [44] 方清茂, 张 浩, 李章才. RP-HPLC 测定不同品种黄连中的黄连碱和表小檗碱 [J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(4): 290-292.
- [45] 王家葵, 李 傲, 王 慧, 等. 正品大黄不同品种间泻下效价强度比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1987-1991.
- [46] 曾洁萍, 丁 红, 阎博华, 等. 雅连、味连治疗复发性口腔溃疡效差异性—分层区组、随机双盲、平行对照、多中心临床试验报告 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 265-268.
- [47] 万德光, 裴 瑾. 论中药品种鉴定在中药质量控制中的地位和作用 [J]. 成都中医药大学学报, 2000, 23(3): 1-3.
- [48] 王 岩, 宋良科, 王小宁, 等. 大黄种质考证与资源分布 [J]. 中国药房, 2013, 24(11): 1040-1043.
- [49] 赵宝林, 刘学医. 黄连的本草考证 [J]. 中药材, 2013, 36(5): 832-835.
- [50] 邓轶渊, 高文远, 陈海霞, 等. 中药复方合煎与分煎的差异性研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1909-1911.
- [51] 梁光义, 高言明, 贺祝英, 等. 三黄泻心汤合煎与分煎样品中盐酸小檗碱含量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 786-787.
- [52] 李建荣, 左 风, 张 磊, 等. 泻心汤沉淀物代谢产物的研究 I [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1673-1676.
- [53] 汪晓奕, 王 骞. 泻心汤类方方证浅析 [J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(3): 102-104.
- [54] 章津铭, 李 玲, 高 飞, 等. 附子配伍甘草前后汤液沉积物的 HPLC-MS 化学组成分析 [J]. 药理学杂志, 2012, 47(11): 1527-1533.
- [55] 任 谦, 李建荣, 张广平. 泻心汤沉淀物在人工胃肠液中溶解情况的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 21-23.
- [56] 冯有龙, 余伯阳. 采用 LC/MS-2 法分析泻心汤沉淀物的组成 [J]. 中成药, 2009, 31(8): 1250-1254.
- [57] 李建荣, 张广平, 吴兰生, 等. 泻心汤配伍沉淀物的药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 27-30.
- [58] National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CAS NO: 1518-82-1) feed studies in F344/N rats and B6C3F1 mice [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2001, 493: 1-278.
- [59] 曹俊岭, 孙玉琦, 肖小河, 等. 对大黄“毒性”的认识与思考 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(2): 112-114.
- [60] 郭治昕, 赵利斌, 蒋建兰, 等. 中药国际化现状及对策 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 97-100.
- [61] 王 培, 臧恒昌, 曾英姿. 药品生产过程质量风险产生的原因及控制 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13): 969-972.
- [62] 江汉美, 卢金清, 冯小路, 等. HPLC 法测定不同工艺的一清颗粒中盐酸小檗碱的含量 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(11): 62-64.
- [63] 张艳菊, 吴 清, 倪 健, 等. 不同厂家三黄片 HPLC 指纹图谱的比较 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(3): 1656-1662.
- [64] 董 芹, 臧恒昌, 刘爱华, 等. 过程分析技术在制药领域的应用及对我国制药行业的启示 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(12): 881-884.