

- [6] 王喜军, 张 宁, 孙 晖, 等. 六味地黄丸血中移行成分对氯化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 33-37.
- [7] 程星辉, 石 钺, 孙 虹, 等. 延胡索活性部位入血成分的 LC-MS/MS 研究 [J]. 药学学报, 2009, 44(2): 167-174.
- [8] 陈 旭, 雍克岚, 吕敬慈, 等. 龙血竭小鼠灌胃给药后血中移行成分的分析 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 352-355.
- [9] 贾丹兵, 王立强, 范玉玲. 越桔口服后血中移行成分的生物活性研究 [J]. 中医药研究, 2000, 16(5): 48-49.
- [10] 宋金春, 曾俊芬, 胡传芹, 等. 生化汤的血清药物化学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(13): 997-999.
- [11] 张 梁, 徐德生, 冯 怡. 芍药甘草复方大鼠血中移行组分归属分析研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1789-1791.
- [12] 阳长明, 陈玉平, 石任兵, 等. 醒脑滴丸血清药物化学研究 (I) [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(9): 621-623.
- [13] 窦志华, 丁安伟, 王陆军, 等. 复方五仁醇胶囊血清药物化学研究 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 1137-1140.
- [14] 丁安伟, 窦志华, 罗 琳, 等. 复方五仁醇胶囊血清药化学研究 (II) [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1285-1288.
- [15] 张 梅, 邱 丰, 谢学军, 等. 葛根血中移行成分高效液相色谱分析 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(3): 215-217.
- [16] 王福刚, 刘 斌, 王 伟, 等. 降脂宁血中移行成分归属研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 912-914.
- [17] 金 慧, 王 彦, 阎 超. 葛根苓连汤入血成分的归属 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2687-2691.
- [18] 曹 艺, 朱丹妮, 林志宏, 等. 归芍片血清药物化学研究 (I) [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 519-522.
- [19] 吴秀君, 肇丽梅. 脑血宁注射液血清药物化学及药动学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(5): 376-379.
- [20] 李仪奎. 中药血清药理学实验方法的若干问题 [J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 95-98.
- [21] 吴端生, 张 健. 现代实验动物学技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [22] 贺石林, 葛金文, 贺 蓉, 等. 质疑血清药理学, 加强多层次半体内实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(3): 277-279.
- [23] 袁 莹, 冯 怡, 徐德生. 大川芎方效应组分物质基础研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2008.
- [24] 黄 熙, 任 平, 张 莉, 等. HPLC 直接测定血清阿魏酸—方剂血样预处理新方法 (I) [J]. 中草药, 1999, 30(3): 175-179.
- [25] 张 莉, 黄 熙, 王骊丽. 中药药动学血样预处理方法回顾与展望 [J]. 中草药, 2000, 31(10): 792-794.

黄黄连寒热药性研究概况及其研究思路与方法

蒋 俊^{1,2}, 高成林^{1,2}, 贾晓斌^{1,2,*}, 陈 彦¹, 蔡宝昌³, 吴 皓^{3,*}

- (1. 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局 中药释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028;
2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 3. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室, 江苏 南京 210029)

摘 要: 黄黄连是“以热制寒”的经典药物, 充分体现了中药炮制对中药药性的影响。从寒热药性的本质入手, 总结了寒热药性研究的方法和成果; 在整理了中药药性研究的现有技术方法和研究思路的基础上, 根据黄黄连寒热药性的研究现状, 提出了黄黄连寒热药性研究的新思路、新方法。

关键词: 黄黄连; 寒热药性; 思路和方法

中图分类号: R285.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)09-1492-04

Overview of cold-heat nature study on Fructus Evodiae-Rhizoma Coptidis and its thoughts and methods

JIANG Jun^{1,2}, GAO Cheng-lin^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}, CHEN Yan¹, CAI Bao-chang³, WU Hao³

- (1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 3. Key Laboratory of Processing of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

Key words: Fructus Evodiae-Rhizoma Coptidis; cold-heat nature; thoughts and methods

黄黄连是取吴茱萸汁炮制黄连, 去萸不用, 去药存性。炮制目的是用药性辛热的吴茱萸来抑制黄连的苦寒之性, 使黄连寒而不滞的同时又增强黄连清气分湿热、散肝胆郁火的功效, 主要用于积滞内阻、胸膈痞闷、胁肋胀满、下痢脓血等症^[1]。黄黄连是“以热制寒”的“反制”炮制经典, 充分体现了中药炮制对

药药性的影响, 但迄今黄黄连炮制前后药性差异的研究较少, 且与其药性相关的物质基础仍不明确, 亟待解决。

1 寒热药性本质研究

药性有广义和狭义之分, 通常所说的药性主要是指中药的四种性气, 即寒、热、温、凉, 这是中药最基本的属性^[1]。徐

* 收稿日期: 2009-04-10

基金项目: 江苏省中药炮制重点实验室开放课题 (ZYP2002); 江苏省中医药领军人才专项 (2006)

作者简介: 蒋 俊 (1986—), 男, 江苏镇江人, 主要从事中药新剂型、新技术和中药炮制、制剂分析等方面研究。曾参与“神阙穴给药可塑性胶贴膏的研制和国家 2010 版药典“炎淫羊藿的质量标准研究”。 E-mail: xuyan9323@126.com

* 通讯作者 贾晓斌 Tel: (025) 85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

大椿《神农本草经百种录》所谓“入腹则知其性”和《素问》中论述:“所谓寒热温凉,反从其病也”,都说明药性的寒、热、温、凉是由药物作用于人体所产生的不同反应总结出来的,它与所治疾病的寒热性质是相对的^[2]。寒热药性是历代医家的经验总结,随着现代科学技术的发展,开始了对中药寒热药性本质的探讨。

1.1 寒热药性与化学成分相关性研究:附子、乌头、细辛、吴茱萸、川椒、高良姜、丁香等都属于温热药,实验发现它们均含有去甲乌药碱,并证明去甲乌药碱具肾上腺素 β 受体兴奋剂样作用,与祛寒药作用相符,认为去甲乌药碱是温热药的物质基础之一^[3]。有人认为具有共同药理效应的一些有效成分均为药性的物质基础,如寒凉性中药一般具有解热、镇静、降压、抗菌作用,黄芩苷、小檗碱等成分都不同程度具有这种作用,从而认为这些成分为中药寒凉性的物质基础。

严永清^[4,5]对460味常用中药的化学成分进行统计分析,结果显示,辛温药大多含有挥发油成分,占含这类成分药物的44.9%。苦寒药的化学成分复杂,以生物碱为主要活性成分的药物中,苦寒药约占1/3,特别是清热药和具抗肿瘤作用的药物多为苦寒药,并以生物碱为主要成分;苦寒药中含有苷类成分者,也较其他气味药物为多,包括蒽醌苷、强心甘、皂苷、黄酮苷等。甘平药的化学成分除含糖类较多外,相对含蛋白质和氨基酸、维生素类成分较多。

许多文献报道,中药的寒热与微量元素、稀土元素有一定关系^[6,7]。有学者分析了铁、锰、铜、锌4种元素的量及比例与药性的相关性,发现中药药性与铁、锰元素的量有密切关系^[8]。盛良^[9]认为中药的四性与其所含化学元素具有的寒、热、温、凉四性有关。一般而言给出电子的为碱,属寒凉,接受电子的为酸,属温热;酸碱有强弱之分,故有四性;酸碱平衡者即为平性。黎晓敏等^[10]检测了368味中药中11种无机元素,其中寒凉药169味,温热药125味,平性药74味,并借助计算机分析比较了被无机元素与中药寒凉、平、温热间的关系:富含无机元素,尤其是高铁、低锰是寒凉类中药的元素基础;含元素总量低,尤其是低铁、高锰是温热类中药的共同属性;低钾可能是平性药的元素谱征。有研究者认为,含锌高的中药寒性,如羚羊角、牛黄含锌量均较高。

基于上述研究,不难看出中药药性与中药中各种成分、组分及其组成比例相关,中药药性的物质基础应该是其复杂体系中各类成分、组分作用机体的综合体现。黄黄连炮制前后的药性物质基础差异性必然与黄连和吴茱萸中的各类成分、组分的变化密切相关,即黄黄连炮制前后组成成分差异性是其药性差异性的重要因素之一。

1.2 寒热药性与生理反应相关性研究:临床研究发现,温热药作用于人体后,人体自主神经平衡指数升高,如体温、心率、呼吸频率、收缩压和舒张压等均有不同程度的升高或加快,唾液量减少,尿内儿茶酚胺、17-羟皮质类固醇排出量迅速增加;兴奋交感-肾上腺系统^[11];催化儿茶酚胺生物合成的重要酶——多巴胺 β 羟化酶的活性增加,促进体内儿茶酚胺的生物合成;脑内兴奋性递质肾上腺素、去甲肾上腺素、多

巴胺的量逐渐增多,作用缓慢而持久^[12];第二信使cAMP升高,cGMP与cAMP比值下降^[13]。寒凉药物作用于人体后,产生的效应与温热药呈相反的趋势,提示寒热药可在人体某些方面表现为明显的对抗性生物效应。

1.3 寒热药性与生物热力学相关性研究:有学者认为中药四性在某种程度上也是药物作用于人体后机体对物理热变化的一种生理或病理感受,可从生物热力学角度,开展中药四性研究。寒凉药作用于机体一般表现为功能的抑制,即消耗能量较少或抑制产热;反之,温热药作用于机体一般表现为功能的亢奋,即消耗能量较多或产生热量。另一方面,不同药性的药物蕴涵着不同形式或不同量值的能量物质,这些物质进入人体后经代谢或病、生理反应发生热量转移,从而表现出寒热性质;凡是能为机体释放热能的药物为热性药,能为机体吸收并带走热能的药物为寒性药^[14]。

通过对药性本质的研究发现,中药的寒热药性是中药中特有的成分、组分经过机体的吸收、分布、代谢、排泄等一系列过程中,能够有选择的改善机体的寒证或热证偏性的特性。

2 黄黄连药性分析

黄连、吴茱萸分别是经典的寒、热药性代表药物,因此黄黄连是中药药性研究的首选。目前,对黄黄连炮制前后药性差异性研究主要是采用微量热法^[15~17],根据细菌生长过程中的热焓变化来探讨其药性差异。

周韶华等^[18]采用微量热法测定大肠杆菌在正常生长条件下及给予黄连不同炮制品药液后的生长热谱图。通过大肠杆菌的生长热谱曲线以及大肠杆菌生长速率常数、生长抑制率和半抑制率浓度、传代时间和全谱的热焓、最大发热功率等参数分析认为,黄黄连对大肠杆菌抑制作用较生黄连强;黄黄连作用于大肠杆菌产热量较生黄连、醋黄连、胆黄连大,说明黄连经吴茱萸炮制后,寒性降低。此结论与本草文献基本吻合。

左金丸是以黄连和吴茱萸按6:1的比例配伍而成。孔维军等^[19]利用微量热法,测定了大肠杆菌在左金丸、甘露散、茱萸丸和反左金丸水煮液中的生长热谱曲线,获得相应的生物热力学参数,经分析发现:寒凉药方左金丸使细菌指数生长期的生长速率常数减小,发热功率降低;温热药反左金丸使细菌指数生长期的生长速率常数增大,生长代谢过程中热量释放显著增加;寒热性能介于两方之间的甘露散和茱萸丸对细菌指数生长期的生长速率常数和热量释放的影响不明显。

廖庆文等^[20]采用HPLC测定了黄连6种炮制品,并对样品进行聚类与指纹图谱相似度评价,结果黄连不同炮制品的HPLC指纹图谱共有峰特征明显,不同炮制品指纹图谱有差异,聚类分析将黄连不同炮制品分为2类,盐黄连、醋黄连、胆黄连为一类,黄黄连、酒黄连、姜黄连为一类,这与传统中医药理论的“从制”及“反制”的分类特点一致。

从黄黄连热药性的研究现状来看,对黄黄连寒热药性的认识已经从传统中医药理论层面上升到实验验证阶段,并经实验证明黄连经吴茱萸汁制后寒性降低。由于中药药性理

论的复杂性和药性研究思路、技术和方法的局限性,黄连的
药性研究仍然存在诸多问题,应加快引入新的研究技术和
方法,综合多学科、多人才的力量,继续对黄连的药性进行
深入研究。

3 黄连寒热药性物质基础研究

黄连是取吴茱萸汁炮制黄连而得,苦寒的黄连和辛热
的吴茱萸均有其独特的药性物质基础,黄连中必然含有与
黄连和吴茱萸相关的物质,因此,研究黄连药性物质基础
需要从黄连和吴茱萸的药性物质基础入手。

3.1 黄连、吴茱萸药性物质基础:生物碱类成分是黄连的主
要化学成分,其中小檗碱约占 5.20%~7.69%,其他成分还
有黄连碱、甲基黄连碱、掌叶防己碱(又名巴马汀)、棕榈碱、
药根碱、非洲防己碱、表小檗碱、木兰花碱和阿魏酸,尚含黄
柏酮、黄柏内酯^[21];吴茱萸所含化学成分类型较多,包括生
物碱、苦味素、萜类、黄酮、香豆素、甾体、挥发油、木脂素等,
其中吴茱萸碱、吴茱萸次碱等生物碱类成分和吴茱萸内酯等
苦味素类成分为主要活性成分^[22]。生物碱是黄连、吴茱萸
的主要成分,二者配伍后所含生物碱的量发生变化,这可能
影响甚至改变其药性^[23]。

3.2 黄连药性物质基础:黄连药性物质基础是亟待解
决的问题,对黄连药性物质基础的探讨是通过对比吴茱萸
和黄连配伍前后主要成分或主要药效物质的变化情况,间接
反映或推测黄连的药性物质基础。

王浴铭等^[24]在探讨了吴茱萸汁炙黄连对黄连主要化
学成分的影响后,认为吴茱萸炮制黄连后,可降低黄连中生物
碱类成分的溶出率;进一步研究发现黄连配伍吴茱萸后黄连
中的主要成分小檗碱的溶出率下降,1:1配伍时下降 37%,
6:1配伍时下降 11.84%,认为可能是黄连中的生物碱与吴
茱萸中的黄酮类化合物形成大分子复合物所致^[25];叶富强
等^[26]发现黄连配伍吴茱萸后水煎液中黄连生物碱有损失,
1:1配伍的损失率高达 74.4%,8:1配伍也有 18%的损失,
损失率与吴茱萸的配伍剂量呈良好线性相关。徐艳春
等^[27]对吴茱萸配伍黄连后吴茱萸生物碱进行了研究,发现
配伍后吴茱萸碱和吴茱萸次碱的量明显降低,但二者的配伍
比例对生物碱溶出率的影响不大。王显著等^[28]报道黄连吴
茱萸 6:1配伍后所得挥发油的量约是单味药的 10 倍;赵贤
芳等^[29]通过实验发现两者在配伍前后水煎液中均含有人体
生命所必需的微量元素如 Zn、Fe、Mn、Cu、Cr、Se 等,除 Cr 外
的大多数微量元素在配伍后量均有不同程度的下降,且下降
程度与吴茱萸用量有关,用量越大,微量元素煎出量越低。

潘浪胜等^[30]采用 HPLC 对黄连生物碱与吴茱萸黄酮配
伍后的各色谱峰进行检测和分析,结果未见新的色谱峰产
生,说明黄连生物碱与吴茱萸黄酮配伍后没有发生化学反
应,由此推测黄连与吴茱萸配伍后黄连生物碱溶出率的下降
可能是由于在吴茱萸溶出物存在的条件下,黄连生物碱溶解
度降低引起的,并不是由黄连生物碱与吴茱萸黄酮发生化学
反应所致。何丽仙等^[31]分别对黄连、吴茱萸进行水提,合并
二者水煎液,产生大量黄色沉淀物,进一步对产生的沉淀进

行研究,首次从沉淀物中分离得到 7 个化合物,经鉴定分别
为吴茱萸次碱、吴茱萸碱、N-甲基-邻氨基苯甲酰胺、吴茱萸
酰胺、小檗碱、药根碱和巴马汀。

吴茱萸和黄连相伍为用后,黄连中的主要成分与吴茱萸
中的主要成分的量都有降低,且黄连中的主要成分的降低与
吴茱萸用量成正比;生物碱类物质的量降低的原因可能是吴
茱萸中生物碱类成分抑制了黄连中的生物碱类成分的溶出。
这与用吴茱萸与黄连配伍可以抑制黄连的苦寒之性的理论
是一致的。

4 寒热药性研究思路与方法

国家“973”计划中医专项投入了巨资研究中药药性理论,
很多专家提出了药性研究的新思路、新方法,为中药药性研究
发展注入了新鲜血液,也为黄连药性研究提供了借鉴。

肖小河^[32]提出“寒热为纲,还原整合,模而不行,背景
求同”的中药药性研究策略,形成了“中医药热力学观”,建立
了基于生物热力学表达的中药药性评价方法体系和技术平
台,初步探明了中药寒热药性客观的参考生物热力学规律和
特点。杜建强等^[33]基于 B/S 架构和大型数据库设计开发了
基于 J2EE 的中药药性实验数据共享平台,为中药药性研究
提供了良好的数据共享平台。王厚伟^[34]选用 10 味典型寒、
热性中药的水提物作为对照抗原,并制备相应的寒、热性对
照抗原抗体,以之与其他中药水提物进行斑点免疫印迹,对
照抗原抗体对不同药性中药水提物抗原产生免疫识别作用,
根据杂交信号的有、无和强、弱,平行比较不同药性中药之
间物质基础的相似度。应用凝胶分析软件对杂交信号进行轨
迹定量扫描分析,根据同一中药与寒、热性对照抗原抗体的
杂交信号进行聚类分析,并做出中药药性寒、热程度的距离
图谱。梁琦^[35]认为对中药药性的研究应重视“性效关联”、
“药证相关”,提出了将药性与效用关系以及药与证相互关联
的研究结合起来,从药性多维性的角度认识中药药性的理
论。胡胜全等^[36]把细胞凋亡学应用于中药四性的研究,定
性定量地刻画中药四性的生物学效应与细胞凋亡的关系,提
出从细胞分子水平建立一个中药四性的模式识别系统。

刘培勋^[37]等认为中药药性在四维空间对特定生物体的
作用是中药中发挥特定药性作用的分子集合,即中药药性物
质组。根据中药药性的特点,中药药性物组(学)又可分为四
气物组(学)、五味物组(学)、归经物组(学)、毒性物组(学)和
比较药性物组(学)。中药药性物组学以中医药学等相关学
科为理论基础,以中药药性物质组为研究对象,以数据库、高
效液相色谱、质谱等方法为技术支撑,对药性物质组在特定
生物体内四维空间的变化进行全息分析和海量数据挖掘,用
科学语言表征其组成、在生物体内的作用、变化规律及其关
联事件,最终阐明中药药性的本质。

刘树民^[38]提出在传统中药药性理论指导下,基于系统
生物学尤其是代谢组学方法,以机体生物标志物及其变化规
律为主线,进行中药性味实质及“性效”关联性的深入研究,
实现对临床“证候”的生物学特征、性味实质及其中药干预机
制的科学阐释。在中药“性味相合、药证相应”理论指导下,

以“证”的生物标志物及其变化规律为切入点,采用一种针对复杂分析对象的非线性研究方法,通过机体代谢后生物小分子的变化规律来表征传统中药性味本质及与功效的关联性。

贾晓斌等^[39]认为中药药性的物质基础是一个由无机离子有机大分子和有机小分子等组成的有序整体,具有“三个结构层次多维结构”。三个结构层次一是单体成分,是组成物质基础最基本的单元;二是同类成分有机组合成的组分,同类成分内各单体成分之间存在配伍和配比关系;三是由多组分构成的整体,其各组分间存在配伍和配比关系,这些成分、层次间彼此交互构成多维结构。中药炮制的实质就是改变了中药药性的物质基础的这种有序的“三个层次多维结构”,从而改变了它们的吸收、分布、代谢、排泄特性,最终导致药性的改变。

黄黄连的炮制应该属于“反佐制”范畴,黄连经吴茱萸制后,苦寒之性降低的同时,吴茱萸中的有效成分必将能辅佐黄连以清气分湿热、散肝胆郁火,治疗消化系统疾病。中药药性是中药作用于机体后机体功能的一种反应,研究药性物质基础,必须强调“药性-证-功效”相结合的研究思路。“证”是在中医理论指导下,对某一疾病某一阶段病理变化的归纳性认识,是中医理论的精髓。中药“药性”只有在“证”的病理基础上才能得到充分体现,如果药性研究脱离“证”的前提,即失去了其理论基础,中药药性就无从谈起。中药药性的物质基础应该包含中药本身的物质基础以及在经过吸收、分布、代谢、排泄等过程与生物体发挥相互作用而表现功效的物质基础,其中间过程涵盖了中药药性的生物学基础的内涵。因此,对黄黄连的药性研究,应该采用“药性-证-功效”相结合的研究思路。

5 结语

根据黄黄连寒热药性的研究现状以及中药药性研究的现有技术方法和研究思路,认为对黄黄连药性物质基础研究必须强调“药性-证-功效”相结合的研究思路,要从黄黄连的“三个结构层次多维结构”的组分结构理论入手,通过体内药效学和吸收、分布、代谢、排泄等过程来系统研究,仅仅通过对比炮制或配伍前后黄连中主要成分和药效物质的量来讨论黄黄连药性物质基础是片面的。后续文章中将根据“多层次多维结构”的组分结构理论,研究黄连、吴茱萸炮制前后药性物质基础结构变化、物质基础各成分、组分吸收、分布、代谢、排泄特性的变化以及各种药理效应等指标的变化,以阐明黄黄连药性物质基础。

参考文献:

- [1] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2005.
- [2] 姜开运, 于彩娜, 房景奎. 药性理论的产生与演变——四气[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 702-704.
- [3] 赵兴业. 中药寒热药性生理生化评价指标的初步研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2007.
- [4] 严永清, 吴建新. 药物的辛味与归经、作用及化学成分的关系[J]. 中药通报, 1987, 12(1): 53-56.
- [5] 严永清, 吴建新. 药物的甘味归经、作用及化学成分的关系[J]. 中药通报, 1988, 13(5): 52-53.
- [6] 曾治权. 微量元素与中医药[M]. 北京:中国中医药出版社, 1993.
- [7] 管竞环, 李恩宽, 汤学军, 等. 药性阴阳消长、转化与稀土元素的关系[J]. 中草药, 1995, 26(6): 321-325.

- [8] 管竞环, 李恩宽, 薛沙, 等. 植物类中药四性与无机元素关系的初步研究[J]. 中国医药学报, 1990, 5(5): 40-43.
- [9] 盛良. 论化学元素具有寒热温凉四性——论中药四性与现代化学的统一[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(1): 14-15.
- [10] 黎晓敏, 贾仁勇, 王健, 等. 中药不同药性与无机元素关系的研究[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 502.
- [11] 梁月华, 王传社, 章云津. 寒凉和温药复方及知母对交感神经系统的作用与机理探讨[J]. 中药通报, 1988, 13(11): 48.
- [12] 梁月华, 李薪萍, 任红. 寒证热证时中枢、内脏、尿内儿茶酚胺及5-羟色胺的变化[J]. 中医杂志, 1991, 32(12): 742.
- [13] 赵国求. 中医证实质研究释疑与解惑[J]. 医学与哲学, 1999, 20(11): 47.
- [14] 代春美, 肖小河, 王迪, 等. 基于生物热力学的中药四性研究[J]. 锦州医学院学报, 2004, 25(3): 48.
- [15] Fan D L, Xiao X H, Ma X J. Calorimetric study of the effect of protoberberine alkaloids in *Coptis chinensis* Franch on *Staphylococcus aureus* growth[J]. *Thermochimica Acta*, 2008, 480: 49-52.
- [16] Yan D, Jin C, Xiao X H, et al. Antimicrobial properties of berberines alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by microcalorimetry[J]. *Biochem Biophys Methods*, 2008, 70: 845-849.
- [17] 周韶华, 潘五九, 肖小河, 等. 中药四性的生物热力学研究——黄连不同炮制品药性的微量热学比较[J]. 中草药, 2004, 35(11): 1230-1232.
- [18] 周韶华. 主要基于热力学表达的中药学基础-黄连炮制与配伍的药性变化及其物质基础[D]. 北京:军事医学科学院毒物药物研究所, 2004.
- [19] 孔维军, 赵艳玲, 山丽梅. 左金丸及类方药性差异的生物热力学研究[J]. 药物生物技术, 2008, 15(5): 359-364.
- [20] 廖庆文, 樊冬丽, 肖小河. 不同黄连炮制品 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(3): 210-213.
- [21] 兰进, 杨世林, 郑玉权, 等. 黄连的研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(12): 1139-1141.
- [22] 崔晓秋. 吴茱萸化学成分研究[D]. 长春:吉林农业大学, 2004.
- [23] 周红祖, 余惠, 彭求贤. 黄连与吴茱萸及其不同配伍的化学成分、药理及药性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9): 75-77.
- [24] 王浴铭. 吴茱萸汁炙黄连对黄连主要化学成分的影响[J]. 中药饮片, 1990, 31(4): 78.
- [25] 王浴铭, 张君增, 朱凤云, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 115.
- [26] 叶富强, 徐倾芬, 陈蔚文, 等. 黄连与吴茱萸配伍比例对黄连生物碱含量的影响[J]. 河北中医, 2000, 22(5): 397-398.
- [27] 徐艳春, 魏璐雪, 周玉新, 等. 高效液相法测定黄连与吴茱萸配伍前后吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 846-847.
- [28] 王显著, 武侠. 左金汤与吴茱萸中的挥发油对比研究[J]. 陕西中医, 1999, 20(4): 183.
- [29] 赵贤芳, 徐艳春, 汪文豪. 黄连配伍吴茱萸前后微量元素含量变化的研究[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版, 2003, 18(4): 333-335.
- [30] 潘浪胜, 吕秀阳, 许海丹, 等. 高效液相色谱法研究黄连生物碱与吴茱萸黄醇配伍时成分含量的变化[J]. 色谱, 2006, 24(2): 168-170.
- [31] 何丽仙, 黄忠京. 黄连吴茱萸单煎后配伍沉淀物的化学成分研究[J]. 中草药, 2007, 38(4): 515-517.
- [32] 肖小河. 中药药性研究概况[J]. 中草药, 2008, 39(4): 481-483.
- [33] 杜建强, 廖春华, 李智彪. 基于J2EE的中药药性实验数据共享平台的研究[J]. 计算机应用研究, 2008, 25(10): 3195-3197.
- [34] 王厚伟. 斑点免疫印迹法中药药性物质基础研究策略[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(10): 1503-1504.
- [35] 梁琦, 谢鸣. 从药性多维性的角度认识中药药性理论[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(12): 45-46.
- [36] 胡胜全, 周红祖, 余惠曼, 等. 基于细胞凋亡表达的生晒参、红参和西洋参四性研究展望[J]. 中草药, 2008, 39(6): 801-804.
- [37] 刘培勋, 龙伟. 中药药性与中药药性物组学[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1769-1770.
- [38] 刘树民, 卢芳. 基于系统生物学阐述中药药性理论科学内涵的研究思路与方法探讨[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(2): 12-16.
- [39] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-424.