

得率达到 71.2%,但 B 因素 2 水平的平均颗粒得率也达到 71.0%。从生产的角度来考虑,B 因素选择第 2 水平,C 因素 3 水平的均值最高,平均颗粒得率达到 70.5%,但含水量很高易产生粘轮现象,C 因素 2 水平的平均颗粒得率也达到 70.3%,所以 C 因素选择第 2 水平,结合因素 A,对颗粒得率而言,最佳工艺条件为 $A_2B_2C_2$ 。对颗粒的脆碎度影响最显著的因素是 C,其次是 A,最后是 B,即浸膏含水量>压轮压力>压轮转速。用本实验方法测定的颗粒脆碎度在 50%左右较好^[4],可以满足生产要求,从 k 值看,此时的最佳工艺为 $A_3B_2C_3$ 。综合颗粒得率和颗粒脆碎度试验结果,感冒退热泡腾片干法制粒的最佳工艺条件为 $A_2B_2C_2$ 。

2.6 验证试验:为了进一步验证上述工艺参数的稳定性和可行性,以优化出的最佳工艺进行 3 次验证试验,结果见表 5。可见,干法制粒的颗粒得率高,脆碎度较好,将所得颗粒压片后,泡腾片崩解时间合格,符合药典规定,说明该制粒工艺合理、可行、稳定。

表 5 验证试验
Table 5 Verification test

批次	颗粒得率/%	颗粒脆碎度/%
1	72.1	45.8
2	72.8	44.7
3	72.3	49.6

3 讨论

实验发现采用湿法制粒作为感冒退热泡腾片的制粒方法,以水或含水醇为润湿剂时,酸源、碱源则需分开制粒、工序复杂,生产周期长,压片中易产生拉冲、黏冲、麻面等现象,且产品稳定性差;以无水乙

醇为润湿剂,酸源、碱源可以混匀后制粒,但所得颗粒得率低、脆碎度偏高,以此颗粒压制的片剂崩解时间不符合要求,所以感冒退热泡腾片不宜采用湿法制粒。干法制粒所得的颗粒压制的泡腾片剂片面美观,崩解时间与稳定性均合格。干法制粒具有适合于对湿热不稳定的药物,制粒时不需要加入溶剂作黏合剂,制粒后不需要干燥,可以最大限度减少物料与水和热的接触时间,避免对方中的酸源、碱源反应,提高物料的流动性,缩短生产周期等优点。

在干法制粒时压轮压力增加,压轮间缝隙变小,受压感冒退热粉末的泄漏减少,并且粒子间排列更紧密,颗粒硬度增加,在压片破碎过程中细粉减少,使颗粒得率增加;同时,粉末粒子发生塑性形变程度增加,粒子间结合更加牢固,因而,颗粒脆碎度降低。压轮转速的增大使物料在压轮间受压的时间减少,粉末未被充分压实,粉末粒子塑性形变减小,颗粒结构疏松,导致颗粒得率降低,而脆碎度增加。浸膏粉含水量增加时,粉末压缩过程中水分能够较好诱发感冒退热浸膏的黏性,使得相邻颗粒间形成的“固体桥”更加牢固,从而提高颗粒得率,降低脆碎度。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [2] 崔福德. 药剂学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2004.
- [3] Inghelbrecht S, Remon J P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures [J]. *Int J Pharm*, 1998, 161: 215-224.
- [4] Sheskey P J, Dasbach P. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate release tablet formulation by roller compaction[J]. *Pharm Tech*, 1995, 19: 98-112.

微量热法研究黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异

孔维军,赵艳玲*,山丽梅,肖小河,张 萍,刘 军

(解放军 302 医院 全军中药研究所,北京 100039)

摘要:目的 从生物物理和生物化学的角度,探讨黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异。方法 黄连和吴茱萸药材用水分别煎煮,分煎液按相应的比例配伍,在 100℃下水浴加热 1 h,得单味药分煎后配伍所得的左金丸、甘露散、茱萸丸和反左金丸药液。采用微量热法,测定了痢疾杆菌在类方水提液作用下的生长代谢热谱曲线,获得相应的生物热动力学参数,结合文献报道,综合分析黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异。结果 黄连与吴茱萸分煎后配伍的药液之间存在稳定的药性差异。左金丸及类方均能不同程度地抑制痢疾杆菌的生长代谢过程,左金

收稿日期:2009-06-19

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2007CB512607);国家自然科学基金资助项目(30772740);军队“十一五”自然基金(06MA360)

作者简介:孔维军(1982—),男,河南信阳人,博士研究生,2001 年 9 月—2005 年 7 月在河南大学攻读学士学位,2005 年 9 月—2008 年 7 月在辽宁医学院攻读硕士学位,2008 年 9 月至今在成都中医药大学攻读博士学位,研究方向为中药药性与品质评价。

Tel:(010)66933324 E-mail:kongwj302@126.com

* 通讯作者 赵艳玲 Tel:(010)66933324 E-mail:zhao2855@263.net

丸的抑制作用最强,反左金丸的抑制作用最弱,4 方抑菌作用强弱顺序为:左金丸>甘露散>茱萸丸>反左金丸。

结论 微量热法可用于刻画黄连与吴茱萸分煎后配伍时的差异。

关键词 黄连;吴茱萸;分煎;配伍;微量热法

中图分类号:R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)12-1893-05

Microcalorimetric studies of drug property differences during combination of *Rhizoma Coptidis* with *Fructus Evodiae* after separated decoction

KONG Wei-jun, ZHAO Yan-ling, SHAN Li-mei, XIAO Xiao-he, ZHANG Ping, LIU Jun

(PLA Institute of Chinese Materia Medica, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To study drug property differences during combination of *Rhizoma Coptidis* with *Fructus Evodiae* after separated decoction from biophysics and biochemistry. **Methods** *Rhizoma Coptidis* and *Fructus Evodiae* were decocted with water separately. Different proportions of *Rhizoma Coptidis* aqueous extract and *Fructus Evodiae* aqueous extract were combined and heated in an aqueous bath for 1 h at 100 °C to get the decoctions of Zuojin Pill, Ganlu Powder, Zhuyu Pill, and Transzuojin Pill. Microcalorimetry was used to obtain the metabolic thermal spectrum curves and biothermo-kinetic parameters of *Shigella dysenteriae* growth. According to the ancient herbal literatures, the drug property differences during combination of *Rhizoma Coptidis* with *Fructus Evodiae* after separated decoction were synthetically evaluated. **Results** There was a stable drug property difference between separated decoctions. Both the decoction of Zuojin Pill and its similar prescriptions could inhibit the growth and metabolism of the bacteria at different levels. Zuojin Pill had the strongest inhibitory effect, while Transzuojin Pill had the poorest inhibitory effect on *S. dysenteriae* growth. The sequence of antibacterial activity was: Zuojin Pill > Ganlu Powder > Zhuyu Pill > Transzuojin Pill. **Conclusion** Microcalorimetry can be used to investigate the drug property differences during combination of *Rhizoma Coptidis* with *Fructus Evodiae* after separated decoction.

Key words: *Rhizoma Coptidis*; *Fructus Evodiae*; separated decoction; combination; microcalorimetry

“黄连-吴茱萸”药对已有悠久的历史,而且这一药对配伍比例的变化也会引起功效上的显著改变,左金丸(6:1)和反左金丸(1:6)即是通过改变该药对配伍比例而得来,分别主治胃实热证和胃寒证,这一配伍比例体现了中医经典类方“形似而神不同”的实质。调整黄连、吴茱萸的用量比例可用于治疗多种与脾胃功能失调有关的疾病,如胃脘痛、腹痛、呕吐、泄泻、便秘、反酸嗳气、痞满等^[1]。对黄连-吴茱萸药对的物质基础进行了较多的研究,黄连与吴茱萸配伍后可使黄连中生物碱溶出率降低的结论,并且黄连与吴茱萸配伍后各种黄连生物碱的溶出率与黄连用量呈相同比例下降^[2,3]。中医复方的得来多采用单药先配伍后共煎的方式,由于药材在共煎过程中影响因素众多,如黄连组分和吴茱萸组分之间的相互作用对溶解度的影响、药渣对组分的吸附作用、可能发生的化学反应等,因此对吴茱萸存在时黄连生物碱溶出率降低的真正原因尚未能给出一个合理的解释。为了消除药材共煎过程中黄连组分和吴茱萸组分之间的相互作用对溶解度的影响以

及药渣对组分的吸附作用,潘良胜等^[4]设计了黄连和吴茱萸药材先分煎,然后再用分煎液配伍的思路,研究了配伍后主要组分的变化规律,结果表明黄连水煎液和吴茱萸水煎液配伍后色谱峰具有加和性,吴茱萸中主要组分未见明显变化,黄连生物碱的量下降,最多可达 15.1%。这一结论提示:黄连-吴茱萸药对的“配伍-煎煮”顺序对单味药的成分溶出有一定的影响。那么这一影响对复方的药性又会产生怎样的差异和变化呢?周韶华等^[5]采用微量热法研究发现,黄连和吴茱萸先配伍后煎煮所得的左金丸和反左金丸的药性存在稳定的差异。本实验选用微量热法,以临床常用痢疾杆菌为受试菌种,考察黄连与吴茱萸分煎后配伍时所得复方的药性差异,以期对中药配伍理论及药性理论研究提供依据。

1 仪器与材料

3115 型 TAM Air Isothermal Calorimeter 微量热仪(瑞典 Thermometric 公司),配置 Pico TC-80 数据采集和分析软件。

痢疾杆菌菌株 *Shigella dysenteriae* AB

210562 购于中国药品生物制品检定所。培养基为 LB 液体培养基(取 10 g 蛋白胨,5 g 酵母膏,10 g NaCl,溶于 1 000 mL 蒸馏水中,调 pH 7.0~7.2 后分装。121 ℃ 高压蒸气灭菌 30 min,冷却后置-4 ℃ 冰箱中保存备用)。黄连和吴茱萸药材均产于四川,购自河北祁新中药颗粒饮片有限公司,经中国人民解放军 302 医院全军中药研究所的肖小河研究员鉴定分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎和芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 的干燥近成熟的果实,均符合《中国药典》2005 年版有关规定,所有试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 复方样品的制备:取黄连和吴茱萸药材各 210 g,分别加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 1 h 后煎煮 1 h,共煎 3 次,滤过,3 次滤液合并,滤过并定容至 2 100 mL。黄连与吴茱萸的水煎液分别按 6:1、2:1、1:1、1:6 体积比混合后于 100 ℃ 水浴中加热 1 h,浓缩干燥得左金丸、甘露散、茱萸丸和反左金丸干膏,-4 ℃ 冰箱保存备用。

2.2 供试品溶液的配制:溶剂为无菌水,分取各干膏配制成分终质量浓度相当于生药 150 mg/mL 的左金丸、甘露散、茱萸丸和反左金丸的混悬液。

2.3 生长热谱曲线的测定:采用安瓿法。在无菌条件下,向参比池各 20 mL 安瓿瓶内分别加入 10 mL 已灭菌去离子水作为参比;反应池各安瓿瓶中精确加入 10 mL 培养基,接种痢疾杆菌混悬液,接种量为 1.0×10^6 个细胞/mL,然后加入不同体积的样品溶液(各瓶中药液终质量浓度分别为 0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 mg/mL),加盖瓶塞,密封,放入微量量热仪中,通过计算机跟踪记录痢疾杆菌生长代谢的热谱曲线(power-time, $P-t$ 曲线),系统控温于 37 ℃,上述均为无菌操作。当曲线重新返回基线时,实验结束。

2.4 痢疾杆菌正常生长代谢的热谱曲线和生长速率

常数:在 37 ℃ 时,安瓿法测定了 8 个通道安瓿瓶中痢疾杆菌正常生长代谢热谱曲线(0~1 000 min),见图 1。痢疾杆菌的生长曲线共分为 4 个期:迟缓期、停滞期、指数生长期和衰亡期。在细菌细胞的生长过程中,其指数生长期内的产热功率与培养时间之间符合公式^[6] $P_t = P_0 \exp(kt)$ 或 $\ln P_t = \ln P_0 + kt$ (1),其中 P_0 、 P_t 分别是细菌在指数生长的起始点和 t 时热功率。将热谱曲线上指数生长期的 P_t 、 t 值带入式(1)中,用计算机进行线性拟合,得到痢疾杆菌生长速率常数(k),见表 1。

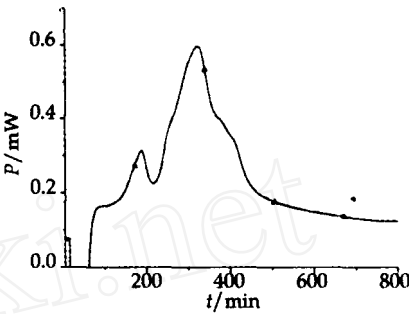


图 1 痢疾杆菌正常生长代谢的热谱曲线(37 ℃)

Fig. 1 Metabolic thermal spectrum curve of *S. dysenteriae* growth without drug at 37 ℃

表 1 痢疾杆菌正常生长代谢的生长速率常数(37 ℃)

Table 1 Growth rate constant of *S. dysenteriae* growth without drug at 37 ℃

试验	k/min^{-1}	R	试验	k/min^{-1}	R
1	0.005 88	0.997 6	5	0.005 52	0.997 9
2	0.005 93	0.997 7	6	0.005 80	0.998 3
3	0.005 46	0.998 4	7	0.005 77	0.998 8
4	0.005 72	0.996 8	8	0.005 49	0.998 1

可得 $k = (0.005\ 70 \pm 0.000\ 47)\ \text{min}^{-1}$, 相关系数 R 均大于 0.996 0, 可见在相同的实验条件下, 实验结果有良好的重现性。

2.5 类方药液作用下痢疾杆菌生长代谢的热谱曲线:在 37 ℃, 安瓿法测定了各类方药液作用下痢疾杆菌生长代谢的热谱曲线, 见图 2。

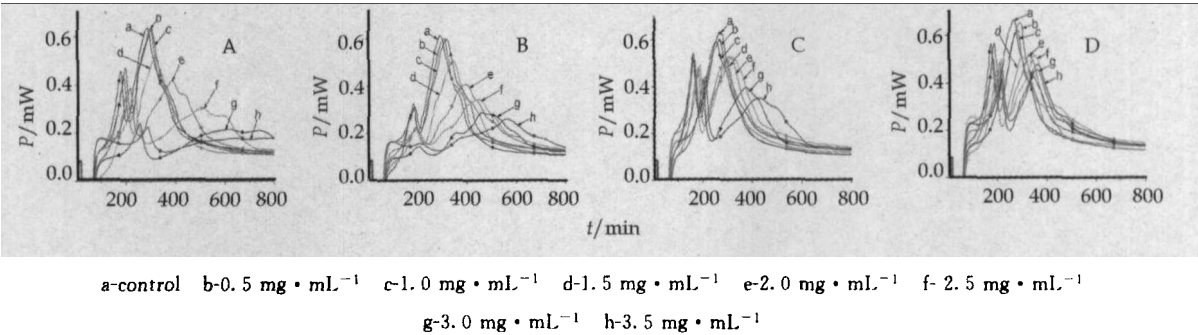


图 2 左金丸(A)、甘露散(B)、茱萸丸(C)和反左金丸(D)药液作用下痢疾杆菌生长热谱曲线

Fig. 2 Thermal spectrum curves of *S. dysenteriae* growth under effect of Zuojin Pill (A), Ganlu Powder (B), Zhuyu Pill (C), and Transzuojin Pill (D) at various concentration

结果显示,分煎后配伍的左金丸及类方药液对痢疾杆菌生长代谢的影响随方中黄连和吴茱萸配伍比例的不同而不同。含黄连比例多的左金丸对大肠杆菌的生长表现出显著的抑制作用,而含吴茱萸比例较多的反左金丸的抑菌作用很微弱。甘露散方以黄连与吴茱萸 2:1 的比例表现出温和的抑菌作用,而茱萸丸方以黄连与吴茱萸 1:1 的比例表现出微弱的抑菌作用。从曲线的总体图形趋势和相同浓度的类方药液对痢疾杆菌的作用可以看出,左金丸的抑菌作用最强,其指数生长期生长速率常数(k_m)、最大产热功率(P_m)和总产热量(Q_t)最小;而反左金对痢疾杆菌生长代谢的抑制作用最弱,其 k_m 、 P_m 、 Q_t 最大。甘露散表现出较强的抑菌作用,茱萸丸则表现出较弱的抑菌作用。对于同一个类方,随其药液质量浓度的增加, k_m 、 P_m 、 Q_t 值逐渐减小,最高峰的出峰时间(t_m)逐渐增大,对细菌的生长抑制率(I)逐渐增大,表明细菌受到的抑制作用程度逐渐增强,4 个类方呈现相同的抑制规律。即寒凉药方左金丸能使细菌代谢热的输出显著减少,而温热药方反左金

丸使细菌代谢热的输出减少的不明显。这与文献报道左金丸性为寒凉、反左金性为温热一致,也与以往四性药理作用研究的结果相印证,即温热药一般能提高中枢神经系统的兴奋性,促进呼吸循环和代谢活动;寒凉药能降低中枢神经系统的兴奋性,减弱呼吸循环和代谢活动。

2.6 类方药液作用下痢疾杆菌生长代谢的热力学参数:将图 2 中各热谱曲线上指数生长期的 P_t 、 t 值带入式(1)中,求得各类方药液作用下痢疾杆菌指数生长期的生长速率常数(k)。大肠杆菌在左金丸及类方作用下的 k_m 、 P_m 、 t_m 和 Q_t 见表 2。

2.7 细菌生长抑制率和半抑制率浓度的计算:细菌生长抑制率(I)定义为 $I = [(k_0 - k_1)/k_0] \times 100\%$ (2),式中 k_0 为空白对照组细菌的生长速率常数, k_1 为试药组细菌的生长速率常数。 IC_{50} 即为抑制率为 50% 时的药物浓度, IC_{50} 可用来衡量细菌对药物的敏感性, IC_{50} 越小,表明细菌对药物越敏感,即抑菌作用越强^[7]。左金丸及类方在不同浓度下对痢疾杆菌的 I 及 IC_{50} 见表 2。

表 2 痢疾杆菌在不同质量浓度的各类方药液作用下的热动力学参数值(37 ℃)

Table 2 Values of thermo-kinetic parameters of *S. dysenteriae* growth under effect of drugs at various concentration at 37 ℃

药 物	C/(mg·mL ⁻¹)	k_m /min ⁻¹	P_m /mW	t_m /min	Q_t /J	I/%	IC_{50} /(mg·mL ⁻¹)
空白对照	0.0	0.005 88	0.614	291.3	22.49	0.0	
左金丸	0.5	0.003 63	0.607	301.3	23.69	38.3	2.22
	1.0	0.003 38	0.602	308.0	22.81	42.5	
	1.5	0.003 25	0.513	321.3	21.59	44.7	
	2.0	0.003 07	0.418	392.0	20.60	47.8	
	2.5	0.002 57	0.294	498.2	18.17	56.3	
	3.0	0.001 80	0.187	601.2	18.16	69.4	
	3.5	0.001 53	0.172	624.5	14.58	74.0	
甘露散	0.5	0.004 47	0.592	298.8	24.48	24.0	2.74
	1.0	0.004 01	0.589	303.5	23.42	31.8	
	1.5	0.003 72	0.484	319.4	22.43	36.7	
	2.0	0.003 34	0.384	387.5	21.91	43.2	
	2.5	0.002 97	0.284	426.1	19.84	49.5	
	3.0	0.002 59	0.267	506.3	18.83	55.9	
	3.5	0.002 29	0.217	578.6	18.28	61.1	
茱萸丸	0.5	0.005 01	0.608	301.2	26.87	14.8	3.08
	1.0	0.004 68	0.581	303.8	26.56	20.4	
	1.5	0.004 07	0.574	296.5	24.62	30.8	
	2.0	0.003 69	0.504	311.0	23.60	37.2	
	2.5	0.003 34	0.513	321.0	22.50	43.2	
	3.0	0.002 95	0.389	388.2	20.97	49.8	
	3.5	0.002 63	0.324	415.6	20.26	55.3	
反左金丸	0.5	0.005 57	0.610	300.3	27.54	5.3	---
	1.0	0.005 43	0.605	297.5	26.25	7.7	
	1.5	0.005 30	0.509	312.6	25.88	9.9	
	2.0	0.005 22	0.518	325.1	25.43	11.2	
	2.5	0.005 11	0.513	334.6	24.95	13.1	
	3.0	0.005 04	0.468	341.5	24.05	14.3	
	3.5	0.004 92	0.472	346.0	23.64	16.3	

数据显示,从总体趋势上看, k_m 、 P_m 值大小顺序为反左金丸>茺萸丸>甘露散>左金丸,而 t_m 和 Q_1 值大小顺序为反左金丸<茺萸丸<甘露散<左金丸。表明类方药液对痢疾杆菌生长代谢的抑制作用强度顺序为左金丸>甘露散>茺萸丸>反左金丸。左金丸、甘露散和茺萸丸对痢疾杆菌的 IC_{50} 分别为2.22、2.74、3.08 mg/mL,而反左金丸对痢疾杆菌的 IC_{50} 在本实验条件下未能求出。这一结果也表明了左金丸较强的抑菌作用和反左金丸极微弱的抑菌作用。对各类方药液作用下痢疾杆菌的 I 和 IC_{50} 的综合分析表明,类方的生物活性存在差异,左金丸在低浓度时就表现出明显的抑菌作用,而甘露散的抑菌作用相对较弱;反左金丸在较高浓度时表现出微弱的抑菌作用,茺萸丸的抑菌作用也较弱,生物活性的强弱从一个侧面反映了药性的差异。以上结果表明黄连和吴茺萸分煎后配伍的各类方之间的药性差异客观存在。

2.8 生长速率常数与药物浓度的关系:以痢疾杆菌指数生长期的生长速率常数(k)对各类方药液浓度(C)进行线性拟合,得到痢疾杆菌在复方不同浓度药液作用下的 k - C 曲线方程。左金丸作用于痢疾杆菌的 k - C 曲线: $k = -7.24 \times 10^{-4} C + 4.20 \times 10^{-3}$, $r = 0.9646$ (0.5~3.5 mg/mL);甘露散作用于痢疾杆菌的 k - C 曲线: $k = -7.24 \times 10^{-4} C + 4.79 \times 10^{-3}$, $r = 0.9990$ (0.5~3.5 mg/mL);茺萸丸作用于痢疾杆菌的 k - C 曲线: $k = -8.09 \times 10^{-4} C + 5.39 \times 10^{-3}$, $r = 0.9963$ (0.5~3.5 mg/mL);反左金丸作用于痢疾杆菌的 k - C 曲线: $k = -2.09 \times 10^{-4} C + 5.64 \times 10^{-3}$, $r = 0.9957$ (0.5~3.5 mg/mL)。

2.9 细菌生长抑制率与药物浓度的关系:以类方药液对细菌生长抑制率(I)对类方药液浓度(C)进行线性拟合,得到痢疾杆菌在类方不同浓度药液作用下的 I - C 曲线方程。左金丸作用于痢疾杆菌的 I - C 曲线: $I = 9.80 C + 28.64$, $r = 0.9644$ (0.5~3.5 mg/mL), $IC_{50} = 2.18$ mg/mL;甘露散作用于痢疾杆菌的 I - C 曲线: $I = 11.69 C + 18.56$, $r = 0.9991$ (0.5~3.5 mg/mL), $IC_{50} = 2.69$ mg/mL;茺萸丸作用于痢疾杆菌的 I - C 曲线: $I = 13.76 C + 8.40$, $r = 0.9746$ (0.5~3.5 mg/mL), $IC_{50} = 3.02$ mg/mL;反左金丸作用于痢疾杆菌的 I - C 曲线: $I = 3.53 C + 4.06$, $r = 0.9956$ (0.5~3.5 mg/mL), $IC_{50} = 13.01$ mg/mL。由 I - C 曲线求得的左金丸、甘露散和茺萸丸的 IC_{50} 值与表2中 IC_{50} 值基本吻合,进一步表明

了微量热法的准确性和精密性良好,而由 I - C 曲线求得的反左金丸的 IC_{50} 值(13.01 mg/mL)超出了实验时的浓度范围,表明反左金丸的抑菌效果最差。

3 讨论

传统的中药配方和研制大多采用“先配伍后煎煮”的方式,而本研究结果表明,单味药的“配伍-煎煮”顺序对复方的药性有很大的影响,这也给实际的生产开发以启示,在生产黄连和吴茺萸的中成药时,在工艺设计中应考虑“配伍-煎煮”方式和顺序对药物主成分溶出及药性的影响。本研究提出了一个研究中药药性的思路,即先对单味药材进行煎煮,然后对单煎液进行配伍。这一思路可以消除药材共煎过程中黄连组分和吴茺萸组分之间的相互作用对溶解度的影响以及药渣对组分的吸附作用,对研究中药物质基础、搞清中药配伍规律及单味药配伍方式对复方药性的影响具有重要的意义。

微量热法是一种直观、简单、快捷和有效的方法,具有实时、在线、可靠的优点,可应用于药学、微生物学和生命科学研究很多领域,并能得到现有的其他方法无法得到的信息,进一步得到一系列尚缺少的热力学和动力学参数。这些无疑对于化学和中药学的相互交叉和渗透,开辟生命科学研究新领域,促进中药化学的发展有重要的参考和应用价值。将其应用于中药药性和化学物质基础的研究,能得到一些有理论意义和潜在应用价值的结果,为研究传统中药的药用功效、筛选活性部位和化学活性物质提供了方法和实验基础。

参考文献:

- [1] 李盛青, 刘国平. 左金丸药理与应用[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 471-472.
- [2] 彭明兴, 吴永江, 程翼宇. 黄连与吴茺萸配伍时黄连中主要化学组分溶出率变化规律研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 629-630.
- [3] 修彦凤, 徐德生, 冯怡, 等. 不同用量的吴茺萸炮制黄连后成分的比较[J]. 中草药, 2003, 34(4): 320-322.
- [4] 潘浪胜, 徐晓梅, 吕秀阳, 等. 黄连与吴茺萸分煎后配伍时主要组分含量变化规律研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(4): 258-261.
- [5] 周韶华, 肖小河, 赵艳玲, 等. 中药四性的生物热动力学研究-左金丸与反左金寒热药性的微量热学比较[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(12): 1183-1186.
- [6] Li X, Liu Y, Wu J, et al. The action of the selenomorpholine compounds on *Escherichia coli* growth by microcalorimetry [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2002, 67(25): 589-592.
- [7] Liu Y, Liang H G, Qu S S, et al. Kinetics of the action of Na_2SeO_3 on *Bacillus subtilis* growth as studied by microcalorimetry [J]. *Chin J Chem*, 2002, 20(12): 1171.