

· 中药现代化论坛 ·

试论建立中药复方提取分离评价体系的科学原则

唐志书^{1,2}, 郭立玮¹

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210015; 2. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 中药有植物、动物和矿物不同品类, 中药复方由这些不同品类中的数种天然产物构成, 依据中医药研究与应用的不同需要, 可进行不同的提取分离, 但这些技术多源于其他学科领域。然而, 对这些技术用于中药领域的最优工作状态缺乏科学、合理的评价标准, 成为这些技术在中药提取分离应用范围受限的主要原因。借鉴系统科学的原理, 探讨建立中药复方提取分离评价体系的科学原则; 探索符合中医药内涵的现代提取分离技术与质量评价体系应该是解决这一科学问题的关键所在。

关键词: 中药复方; 提取分离; 评价体系

中图分类号: R284.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2010)06-0841-05

Establishment of scientific principles on evaluation system for compound Chinese materia medica extraction and separation

TANG Zhi-shu^{1,2}, GUO Li-wei¹

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210015, China; 2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Compound composition of several natural products including plants, animals, and minerals. In the different needs of Chinese medicine research and application, different extraction and separation methods have been chosen, however, these technologies lacked of scientific and reasonable evaluation criteria because most of these technologies stem from other disciplines, which is the main reason for limited application of the method in Chinese medicine. So the key scientific issue is to establish the quality evaluation system of extraction and separation technology in line with the modern medicine. This article aims to establish the scientific principles of evaluation system for extraction and isolation of Chinese herbal compound.

Key words: compound Chinese materia medica; extraction and separation; evaluation system

中药有植物、动物和矿物不同品类, 中药复方由这些不同品类中的数种天然产物构成, 不可避免地需要“去伪存真, 去粗取精”, 因而“提取分离”是中医药领域的共性关键技术。依据中医药研究与应用的不同需要, 采用的提取方法有浸渍法、渗漉法、回流法、煎煮法等, 分离手段则有膜分离、树脂吸附、超临界流体萃取、双水相萃取、分子蒸馏、亲和色谱等。但这些分离技术多源于其他学科领域, 对这些技术用于中药领域的最优工作状态缺乏科学、合理的评价标准, 成为这些技术在中药提取分离应用范围受限的主要原因。而依据现代天然产物化学的研究,

许多植物类中药已经分离鉴定出 100 多种化学成分。一个由 4~5 味中药组成的复方可能含有 300~500 种甚至更多的化学成分^[1], 如何从中筛选出药效物质, 又如何将它们进行有效分离, 其被分离产物能否代表中药的功用, 这些实质上就是中药提取分离技术领域所面临的科学问题。探索符合中医药内涵的现代提取分离技术与质量评价体系应该是解决这一科学问题的关键所在。

1 中药复方提取分离评价体系的演变过程

中药复方的多成分、多靶点、多途径所产生的整体调节作用特点已众所公认。复方的这种特点或优

收稿日期: 2010-01-28

基金项目: 国家“十一五”科技支撑项目(2006BAI0618-18); 国家自然科学基金资助项目(30171161, 30572374, 30873449)

作者简介: 唐志书, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药制剂制备技术的研究。

*通讯作者 郭立玮 E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn

势的产生,主要在于其物质基础的多样性,即不是由某个单一成分,而是由多成分作用所致。中药复方是个复杂体系,研究难度很大。随着科学技术的不断进步,多学科研究方法的不断融合,有关中药物质基础的研究思路与方法不断涌现,人们对中药尤其是复方的研究取得了一些共识,力求“强化主效应,兼顾次效应,减少副效应,融整体调节、对抗补充于一体,改变传统中药黑大粗的形象”^[2],成为众多研究者孜孜以求的目标。然而,中药不同于化学药,其成分非常复杂,由多味药组成的复方,成分就更加复杂,因此不可能也没有必要把复方中的每个成分作为评价指标。何况化学指标也无法全面代替药效学评价。因此评价指标的选择就非常重要了。

随着时代的进步,中药提取工艺评估指标发生着一系列的演变;在无成分定量测定只有粗略定性鉴别的年代,中药提取工艺评估指标为固含物质量分数,生产中出膏率高通常意味着提取完全;以后引进了化学指标,提取工艺评估指标发展为固含物质量分数、指标性成分量;近年来,又在化学指标的基础上增加了药理学指标,提取工艺评估指标为固含物质量分数、指标性成分量、主要药效学结果;而今后中药提取工艺评估指标的发展趋势则可能是固含物质量分数、指标性成分量、主要药效学结果、提取物体系吸收特征参数,即在化学、药理学评估的基础上,再加上生物药剂学指标。

种种演变是随着人们对中药复方提取分离过程的认识不断深化而发生的。中药复方在提取分离过程中,受加热、配伍等影响,加之中药化学成分本身的复杂性,各种化学成分之间既可能因为助溶、增溶、吸附、沉淀等而改变某种成分的溶出率,亦可能在溶液中发生固有物质间的络合、水解、聚合、解离、氧化或还原反应,从而生成原来没有的某些新物质^[3]。而这些物质是否具有活性,又受到体内外相关性许多因素的影响。由此看来,中药提取物是一个复杂化学体系,其中蕴藏有非常丰富的生物医学信息。如何通过相关技术手段对上述信息进行科学表征,进而开展最优化研究,是中药复方提取分离评价体系的核心内容。

2 建立中药复方提取分离评价体系的思路与科学原则

中药复方是祖国医药宝库的重要组成部分,是中医扶正祛邪、辨证论治的集中体现和中医治法治则在组方用药上的具体应用,其君、臣、佐、使等配伍的独特的规律及效用的优越性已被数千年的临床实

践所证明。

方剂配伍的核心内容是通过配伍,使群药按君、臣、佐、使排列成“有制之师”,再经过整合,使群药成为一个整体,针对复杂的证候,实现“整体综合调节”的干预作用^[3]。中药通过配伍整合形成的方剂,具备了系统的基本特性,方剂配伍理论也充分体现了系统科学的思想。正如王永炎院士指出:中医药研究所面临的是一个复杂巨系统,其主要特征是表征被研究对象的各个指标不是成比例的变化,各指标之间呈非线性关系,不遵循线性系统的运动规律叠加原理,即如果把整个系统分解成数个较小的系统,并获取各子系统的运动规律,则这些子系统运动规律的叠加不是整个系统的运动规律。中药药效物质化学组成多元化,而又具有多靶点作用机制,是一个具有大量非线性、多变量、变量相关数据特征的复杂体系,如何将其化学组成与活性耦合以阐明中药复方的作用机制和物质基础,从而建立具有产业化前景的“中药复方药效物质分离与生物活性评价技术体系”。本文借鉴系统科学的原理,探讨建立中药复方提取分离评价体系的科学原则。

2.1 系统性原则:从系统论来看,任何一个系统都是由若干部分按照一定规则有序组合构成的一个有机整体,整体具有部分或部分总和没有的性质与功能。换言之,整体不等于部分之和,或大于部分之和,或小于部分之和,或近似地等于部分之和。复方是各味中药按一定规则组合的一个系统,各味中药是组成复方的元素。而中药本身就是一个复杂的化学体系,如将中药有效成分单体从中药材中分离提纯,使其脱离与其天然共存的化学体系,并不一定能产生好的吸收与疗效,这也佐证了中药的“药辅共生”理论^[4]。

罗佳波等^[5]所开展的麻黄汤组方原理的研究,在一定程度上证实,方剂君、臣、佐、使的实质在于各效应成分的合理组合。主效应成分对主病或主证起主要治疗作用,辅效应成分通过对前者治疗效应的协同、不良反应的拮抗以及直接治疗兼证或次要症状而起辅助治疗作用。两者在体外过程通过物理化学作用、在体内过程中通过药效和药动学作用表现出有规律的相互影响,最终使全方对主治证产生最佳的综合治疗效应。

从药物动力学角度而言,臣、佐、使药中的效应成分可能影响君药中有效成分的吸收、分布、消除。另外,药物的疗效不仅与药物的化学结构和剂量有关,药物本身的理化性质不同,也会影响药物的体内

过程,尤其是吸收过程,从而影响药物的疗效。郭立玮等^[6]以黄连解毒汤为例研究不同药味组合中盐酸小檗碱的吸收情况,结果表明该方4味药组合应用的疗效明显优于单味生药及其他组合,即多个成分以合理的比例同时作用于机体时产生的药效要优于单个盐酸小檗碱的药效作用。

上述研究充分说明各个中药之间存在着潜在的协同或制约的关系,正是基于药物之间的潜在关系,针对复杂证候的需要和治则治法提出的要求,按君、臣、佐、使进行有序组合,从而形成既有分工又有合作,既有协同又有制约,以及整体目标、功能、定位都十分明确的药物组合体。这种组合体的属性或功能,绝不是各味中药属性或功能迭加的总合。根据系统性原则,在对中药复方进行提取分离时,就必须既要研究中药复方的组成部分,也要研究各组成部分之间有机联系的总合。

总之,中药药效物质基础的复杂性决定了应当从中医药理论自身固有的规律出发,着重在以系统、整体为主的方法论指导下,使用整体综合与还原分析相结合的方法,采用多样化的思路 and 手段进行研究,但也要避免分析还原思维研究方法中容易忽视、遗漏或丢弃某些有价值信息的弊端。从中医药配伍理论出发,密切联系临床实际,指导中药复方的提取分离研究,才可能充分保留中药的整体优势和特色。

2.2 相关性原则:相关性原则是指同一系统的不同组成部分之间按一定的方式相互联系、相互作用,由此决定着系统的结构与整体水平的功能特征,不存在与其他部分无任何联系的孤立元,不可能把系统划分为若干彼此孤立的部分。在中药配伍中各组成部分之间的联系,被形象地定义为君、臣、佐、使的关系。君、臣、佐、使某一部分的存在是以其他部分的存在为前提的。它们之间的联系可以是主次关系,也可以是协同关系、制约关系等。若用逻辑术语表达,有可能是因果关系、结构关系、功能关系等。因此,在建立中药复方提取分离评价体系时如何将系统内各组成部分的关联性表达出来,应该是研究的着眼点之一。

植物提取物可分为基本活性物质与伴生物物质,伴生物物质可改变基本活性物质的理化性质,从而影响其生物药剂学参数,特别是活性物质从药物处方或植物提取物中的溶出和进一步吸收。以植物药为主体的中药,其提取物不仅具有上述体系的基本属性,还因处方的配伍原理赋予伴生物物质更丰富的内涵和更具弹性的广阔空间。一方面,提取物中“臣、

佐、使”药贡献的部分可作为“基本活性物质”与“君”药的有关成分共同发挥多靶点治疗作用;另一方面,作为与基本活性物质共存的多种伴生物物质,又因具有某些独特的性质而充当前者的天然辅料,对基本活性物质起着促进溶解与吸收的作用^[7]。

膜分离技术及其他诸如树脂吸附、絮凝、高速离心等中药精制手段^[8],其目的都是去除提取物的伴生物物质,保留基本活性物质。由于各技术原理不同,所去除伴生物物质的种类与多少也有差异,实验体系精制前后物理化学性质的变化就是伴生物物质去除这一微观过程的综合表征。那么探索中药精制过程中所采用的不同分离技术对目标产物物理化学参数的改变有何规律,这种改变与中药提取物中伴生物物质的组成有何相关性,它们对相关活性物质的吸收乃至对药物的疗效有何影响,就成为问题的关键。

郭立玮等^[9]选择经典方黄连解毒汤为实验体系,开展了对精制前后各组合药物(分别为上样液和洗脱液)的固含率、主要指标性成分(总生物碱、总黄酮、小檗碱、药根碱、巴马亭、黄芩苷、栀子苷)的量及其转移率与分离前后的pH值、浊度、电导率、黏度等物理化学参数变化的关联性研究。初步显示中药的物理化学性质与提取分离物之间有一定的相关性,提示从中药的物理化学性质评价提取分离物质的可能性。不同的提取、分离、纯化方法可得到不同的提取物伴生物物质,而伴生物物质组成成分的种类与数量的不同又导致提取物体系物理化学性质的不同,进而影响到基本活性物质的吸收。鉴于药物体系的物理化学性质与其吸收过程具有密切的相关性^[10~15],若能深入这一研究,建立起提取物体系物理化学参数与相关药物成分吸收的相关性数学模型,那么只要通过检测药物体系的物理化学参数,即能对其生物利用度进行一定的评估。

相关性原则在中药材的提取工艺研究中也具有重要意义。目前有关工艺参数确定多采用正交、均匀实验设计,这虽然能寻找到单个处方在实验条件下的主要优化工艺参数,但无法阐明提取过程各工艺参数的相互关系;无法阐明同一成分提取动力学量变一般规律;无法揭示中药药剂学的配伍机制;无法为大规模工业生产提供完整参数系统。

为探索中药材中成分溶出规律的基础,储茂泉等^[16]在假定中药浸提过程的速率是受扩散控制的前提下,根据中药浸提机制和扩散理论,建立了在浸提温度保持不变条件下的动力学模型,并讨论了浸提时间、溶剂倍量以及颗粒粒度与浸出有效成分浓

度之间的函数关系。在上述工作基础上,贺福元等^[17]根据 Fick 定律、Noyes-whitney 溶出理论和药材提取过程的实际情况,考虑到溶出成分的分解消除,建立包括代数式的微积分方程组的中药复方溶出动力学数学模型,求解得函数表达式,并对动力学参数进行分析。运用该模型研究了补阳还五汤中黄芪甲苷的动力学参数结果说明,封闭可溶中药复方扩散体系的成分溶出符合线性动力学数学模型,各参数可根据溶出浓度表达式关系计算得到。该研究首次设立相关数学参数 P 、 D 、 k 、 k_1 、 k_2 、 α 、 β (强度性工艺参数) 及 w_0 、 V_0 、 V_1 、 V_2 (容量性工艺参数),建立了三室数学模型,为中药提取工艺的量化研究及进一步优化研究奠定了理论基础。

2.3 有序性原则:有序性原则强调系统的最佳状态不仅有量的规定性,而且有质的规定性,质的规定性即有序性,也就是系统在结构和功能上都达到所需的有序化程度。中药配伍的君、臣、佐、使关系,即规定了各味中药排列的有序性。

鉴于中药多组分、多靶点的作用特点,设置多指标检测标准已成为优化中药复方制剂提取工艺的重要手段。对多指标如何作出一个合理的综合评价,则是最终确立提取工艺的关键。而综合评价中,确定各个评价因素的权重系数又是科学、合理地作出评价的基础,权重系数是对目标值起权衡作用的重要数值,如何使其体现“有序性”已成为中药提取“正交实验”设计研究领域引人注目的问题。目前中药提取工艺综合评价中常用的是经验性权数法,它是由专家或主研者根据评价指标的重要性来确定权重系数,受主观因素影响较大。

针对这种情况,研究人员提出了其中包括层次分析 (Analytic hierarchy process, AHP) 法在内的多种解决方法。其中层次分析法是一种解决多目标的复杂问题的定性定量相结合的决策分析方法,它是用决策者的经验来判断各衡量目标能否实现的标准之间的相对重要程度,并合理地给出每个决策方案的各标准的权数,利用权数求出各方案的优劣次序^[18]。任爱农等^[19]在中药复方清颗粒提取工艺优选研究中,依据中药成分提取工艺优选中包含的指标性成分和浸出物这种单层次、多指标的体系,在确定指标权重时,采用层次分析法,提高了多指标优选中药复方提取工艺的科学性和准确性。张彤等^[20]认为,应用多指标综合评分法时,如何设置指标的权重,需要根据具体情况具体分析。在有效成分明确的前提下,浸膏得率越高则纯度越低,因此实

验设为负权重系数;如果指标成分不明确,以浸出物多少来代表有效成分时,浸膏得率的权重系数应相应增大,并设为正权重系数。这样进行方差分析、优选出的工艺条件更加合理。张兆旺等^[21]将华海乙肝方药组合成 15 组,进行提取液的黄芪甲苷、柴胡皂苷 C、虎杖苷、五味子乙素、干浸膏及无水乙醇精制液的高效液相梯度洗脱总积分面积的测定。经不同权重系数处理后,将 6 个指标综合评价 Y 值的大小作为设计华海乙肝方的提取工艺药材最佳组合方式的依据。

当处方中有多味药材时,其制剂工艺的评价用不同种类的成分作为评判指标,其结果会有较广泛的代表性。但由于不同药材中成分的量有时不在同一数量级,直接累加则使数量级大的对结果贡献大,而小的贡献小,不符合组方原则及治则。通过概率转化可使不同量纲及不同数量级的数据整齐化,且包含了原始数据的可比信息,可直接累加^[22]。

2.4 动态性原则:运动是物质的本身属性,各种物质的特性、形态、结构、功能及其规律性,都是通过运动表现出来的。系统的联系性是在运动和发展变化中进行的,系统的发展是一个有方向性的动态过程。就中药复方而言,君、臣、佐、使的有序性和方剂的整体功能是在作用于机体时才表现出来的。医生开具的处方,其有序性和方剂的整体功能只是理论上的设计,是根据辨证立法提出的要求,依照药物配伍的理论设计,处方的合理性和整体功能是在药物与机体的互动作用下才能体现出来的;另一方面,方剂配伍强调随证加减的灵活用药形式,随时将方剂的组成与变化着的证候对应起来,灵活加减,随证变通,既体现了动态的用药原则,又体现了中药用药形式的特点和优势^[3]。

罗国安等^[23]提出,中药复方药效成分群与人体之间存在非线性的复杂作用关系。中药复方作用机制和配伍评价的研究必须牢牢把握中药复方作用的整体性特征,这种整体性本质上体现为中药与人体两个复杂系统的相互作用并形成更高级的系统整体。只有在中医药理论指导下,结合现代科学技术深刻地揭示这两个系统间的相互作用关系,才能全面深入地阐明中药复方配伍理论、作用机制及其药效物质基础。要达到这一目标,需要两方面结合:一方面是生物机体(应答系统)在中药干预过程中的系统特征的整体刻画(系统生物学解决的问题);另一方面是中药复方(干预系统)化学物质系统内在关系的系统揭示(需要化学物质组学解决的问题),将

两个系统关联起来才能够从整体层次上揭示其相互作用。中药复方的研究要求建立与其特点相适应的“系统-系统”的研究方法。

为此,如何进一步整合分析两个系统间的交互关系,即系统揭示化学物质组的变化与生物系统应答的时空响应的相关性(实现方-证信息的关联),应成为中药复方提取分离路线设计的重要考虑因素。

“中药复方提取分离评价体系”的动态性原则,在设计上还体现在以下两点:一是要用已知探索未知,二是一定要有变量,这样才能获取规律。而变量是动态原则的体现。

年华等^[24]采用 HPLC,以淫羊藿苷为主要考察成分,同单味药材比较,观察不同煎煮时间对二仙汤中活性成分量的动态变化规律。结果发现二仙汤中活性成分淫羊藿苷的量随煎煮时间延长逐渐减少,最终达到动态平衡。该研究表明二仙汤中活性黄酮类成分易发生转化,煎煮过程直接影响有效成分的量,制备过程应避免加热。

根据类似上述研究的许多实验结果,可以认识到中药提取过程就是各类化学物质不断溶出的过程,提取过程中,某时刻提取液体体系中指标成分的浓度反映了相关药味的主要物质在该时刻的溶出状况,通过多点动态测定药时浓度可建立“提取过程药-时曲线”。而通过该曲线的拟合,即可将离散数据条件变成连续函数条件,进而使用连续函数的分析方法进行数学建模研究^[25]。

黄连解毒汤提取动态过程及沉淀产生的机制研究表明,随提取时间的变化,提取过程中各指标性成分的溶出与其沉淀的产生有一定的相关性,通过建立各相关指标性成分溶出的拟合方程,可用于模拟复方提取中各指标性成分的动态变化规律,从而根据提取目标的要求,针对性地对复方提取过程中时间的控制加以指导^[26]。该研究为中药提取分离评价体系如何体现其动态性提供了新思路。

3 结语

中药配伍理论中涉及的配伍方法、配伍原则和中药在临床实践中的应用均充分体现了系统科学的思想,这也是中药复方用药形式的特色和优势。因此,中药复方提取分离工艺的评价原则,也应在系统的整体性原则和相互联系原则的指导下,对方剂作用的药效物质基础进行探索,充分发挥系统的整体效应,即在中药复方提取分离中最大限度地保留有效成分,去除无效和有害的成分。在中医药配伍理论指导下,借鉴系统科学的基本原则,期待早日建立

起科学、合理的中药提取分离评价体系。

参考文献:

- [1] 周俊. 中药复方——天然组合库与多靶点作用机理 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(2): 67.
- [2] 严永清. 中药现代研究的思路与方法 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [3] 于友华. 方剂配伍理论的系统科学思想 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(8): 63-64.
- [4] 宋敏, 杭太俊, 张正行, 等. 丹参提取物有效成分在大鼠体内的药代动力学和相互影响研究 [J]. 药学学报, 2007, 42(3): 301-307.
- [5] 罗佳波, 余林中, 贺丰, 等. 麻黄汤组方原理的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(2): 5-14.
- [6] 郭立玮, 潘林梅, 朱华旭, 等. 中药提取物伴生物质的生物药剂学特性及其制剂学意义 [J]. 中草药, 2007, 38(9): 1281-1286.
- [7] 胡晋红译. 现代给药系统的理论和实践 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004.
- [8] 曹云台, 郭立玮, 施栋磊, 等. 陶瓷膜应用于中药精制的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 314-317.
- [9] 姚薇薇, 朱华旭, 郭立玮. 1万S膜对黄连解毒汤不同药物组合物理化学参数影响的初步研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(6): 359-361.
- [10] 陈丹丹, 郭立玮, 刘爱国, 等. 0.2 μm 无机陶瓷膜微滤积实、陈皮水提液理化参数与通量变化关系的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(3): 151-153.
- [11] 苏德森. 物理药剂学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [12] 黄进, 丁训娴, 钱厚海, 等. 不同浓度羧甲基纤维素钠对兔口服甘草锌药动学与生物利用度的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(6): 262-264.
- [13] 马雪松, 谭蔚, 朱企新. 过滤分离技术应用于中药提取液的实验研究 [J]. 过滤与分离, 2005, 15(4): 10.
- [14] 郭立玮. 现代分离科学与中药分离问题 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(4): 61-66.
- [15] 柳杨, 姚薇薇, 郭立玮. AB-8 大孔树脂对黄连解毒汤不同药物组合物理化学参数影响的初步研究 [J]. 化工时刊, 2006, 20(9): 10-13.
- [16] 储茂泉, 古宏晨, 刘国杰. 中草药浸提过程的动力学模型 [J]. 中草药, 2000, 31(7): 504-506.
- [17] 贺福元, 邓凯文, 罗杰英, 等. 中药复方成分提取动力学数学模型的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 490-495.
- [18] 蔡志明, 刘毅, 王光明, 等. 医院绩效评估指标体系权重研究 [J]. 中国卫生经济, 2004, 23(8): 34-35.
- [19] 任爱农, 卢爱玲, 田耀洲, 等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 372-373.
- [20] 张彤, 徐莲英, 陶建生, 等. 多指标综合评价法优选葛根提取工艺 [J]. 中草药, 2004, 35(1): 38-40.
- [21] 王秀冬, 张兆旺, 孙秀梅, 等. 华海乙肝方半仿生提取法提取药材组合方式的优选 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 601-605.
- [22] 刘贵银, 李兰忠, 张胜波. 多指标综合概率法优化清瘟解毒颗粒提取工艺 [J]. 中成药, 2005, 27(2): 147-149.
- [23] 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞, 等. 整合化学物质组学的整体系统生物学—中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(1): 10-15.
- [24] 年华, 张巧艳, 郑汉臣, 等. HPLC 测定二仙汤中淫羊藿苷含量的动态变化 [J]. 药学服务与研究, 2005, 5(3): 237-239.
- [25] 郑家茂. 数学建模基础 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1997.
- [26] 潘林海. 黄连解毒汤提取动态过程及沉淀产生的机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.