

酸碱药对研究进展

张颖, 夏玉凤*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月8日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

药对是以相对固定的两味中药配对使用的一种中药配伍形式, 酸碱药对是中药药对中常见的配伍类型, 本文结合近年来的探索成果, 分别从酸碱药对的化学成分研究、药代动力学研究及药效学研究三方面作一综述, 为酸碱药对配伍机制的阐释提供参考。

关键词

中药药对, 酸碱药对, 配伍

Research Progress of Acid-Base Drug Pairs

Ying Zhang, Yufeng Xia*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 11th, 2023; accepted: Mar. 8th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

Drug pair is a kind of compatibility form of two relatively fixed traditional Chinese medicines. Acid-base drug pair is a common compatibility type of traditional Chinese medicine pair. Based on the exploration results in recent years, this paper reviews the chemical composition, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of acid-base drug pair, to provide reference for the interpretation of the compatibility mechanism of acid-base drug pair.

Keywords

Herb Pair, Acid-Base Drug Pair, Compatibility

*通讯作者。



1. 引言

药对又称对药, 系用相互依存、相互制约, 以增强疗效的两味中药组方治病。通常以同类相须、相辅相成、相反相成、相制为用等原则进行配对[1]。古代医药典籍如《神农本草经》中“药有阴阳配合, 子母兄弟”及“七情和合”等配伍理论的记载。药对是临床上两种相对固定的中药的独特组合, 是多种中药疗法中最基本、最简单、最常见的用药形式, 从研究相对简单的药对入手, 可为中药方剂的配伍研究奠定基础 and 切入点。

在药对中, 有一临床常用的类别——酸碱药对, 有相当数量的中药含有羧酸类、酚类成分等, 这些成分具有不同程度的酸性, 如甘草、大黄、山楂等; 还有相当数量的中药含生物碱类成分, 具有不同程度的碱性, 如附子、黄连、黄柏等。将一味酸性药与另一味碱性药配伍使用, 则为酸碱药对, 如甘草 - 附子药对, 来源于《伤寒论》中经典名方甘草附子汤; 大黄 - 黄连药对, 来源于《医宗金鉴》中方剂大黄黄连汤; 黄芩 - 黄连药对, 来源于《伤寒论》《医宗金鉴》。有关酸碱药对这一独特的配伍形式引起了人们广泛的关注, 对其配伍机制进行了探索研究, 本文总结近年来酸碱药的研究成果, 为进一步阐明酸碱药对配伍的内在机制提供指导。

2. 酸碱药对配伍对化学成分的影响

酸碱药对经过配伍后, 由于酸性成分和碱性成分之间的相互作用, 通常会使主要成分的结构、理化性质等发生改变, 进而影响药效等指标。

孟翔宇等[2]分别通过 HPLC 法和 GC-MS 法对甘草与麻黄中主要化学成分, 甘草酸、甘草苷、麻黄碱和甲基麻黄碱进行了定量分析, 发现麻黄与甘草配伍共煎液中麻黄碱、甲基麻黄碱和甘草酸的含量增加; 而甘草苷含量降低。徐文杰等[3]采用 HPLC 法和 GC-MS 法对甘草 - 麻黄药对中主要成分的含量进行了测定, 结果发现麻黄甘草配伍后, 对彼此有效成分的溶出有一定的抑制作用。Sun 等[4]将细辛与麻黄进行配伍, 采用 HPLC-MS 的方法对其配伍前后主要成分进行含量测定, 结果发现, 配伍后马兜铃酸等 3 种有机酸含量下降约 47.07%、麻黄碱等 3 种生物碱成分含量下降约 27.89%。

多项研究表明, 酸碱药对配伍可导致活性成分含量降低, 且许多碱性(酸性)中药含有毒性物质, 例如附子、马钱子等, 当另一种酸性(碱性)中药与之配伍使用时, 会出现毒性物质含量降低的现象。

郭玉岩等[5]将马钱子与甘草共煎, 建立毒效物质 UPLC-MS 测定法, 结果发现马钱子经甘草配伍后其毒效物质的量均有降低, 毒性最强的士的宁的量降低尤为明显。蓝娟等[6]研究了附子配伍甘草前后, 其水煎液中双酯型生物碱含量的变化, 发现甘草与附子合煎的水煎液中以乌头碱、次乌头碱、新乌头碱为代表的双酯型生物碱含量变化较显著, 含量相较于附子单煎液显著降低, 这说明附子在配伍甘草后, 可降低毒性成分的含量。裴妙容等[7]对大黄单煎、大黄附子酸碱药对合煎的煎煮液中 5 种游离蒽醌类成分的提取量进行测定, 结果发现毒性较大的游离蒽醌类成分含量大幅下降。张宇燕等[8]从组分角度研究了附子、甘草配伍后附子与甘草中活性成分含量的变化情况, 发现两者合煎后水煎液中甘草苷、甘草酸、乌头碱的含量明显低于单煎液。

由此可见, 酸碱药对配伍时, 无论是药效成分还是毒性成分, 均可能会造成其含量下降, 针对该现象发生的原因, 许多学者认为是沉淀的产生。对于酸碱药对而言, 其中含有的酸性成分和碱性成分, 在

配伍过程中会发生中和反应, 由于产生的复合物分子量较大, 极易从溶液中析出形成沉淀[9], 沉淀的现象的原因可能是有效成分之间直接的非共价结合, 如氢键作用、范德华力、静电作用、疏水作用、 π - π 堆积作用、阳离子- π 吸附作用等[10], 且有机酸和生物碱之间的化学反应本质上是分子间的络合反应[10]。孟翔宇等[2]发现麻黄与甘草配伍后, 甘草中甘草苷和麻黄中生物碱之间的化学反应生成沉淀, 是导致配伍后水煎液中甘草苷含量降低的主要原因。Sun 等[2][4]在研究过程中亦有类似发现, 将细辛与麻黄配伍后产生大量沉淀, 采用 UPLC-QTOF-MS/MS 的手段对沉积物进行定性分析, 从图谱中可看出沉积物与细辛和麻黄均存在共有成分。郭玉岩等[5]从相态角度出发, 采用自然沉降法、高速离心法及层级透析技术研究马钱子-甘草药对的沉积物, 发现导致溶液中毒性最强的土的宁主要集中在沉积物中。陈秋薇等[11]运用电导率仪、散射光折度仪等手段分别测定附子-甘草配伍前后汤液的理化参数(电导率、盐度、浊度、黏度、表面张力), 发现其理化参数有显著区别, 即以此证明沉积态生成, 分子间络合。张宇燕等[12]提出, 甘草酸、甘草苷通过与乌头碱结合生成沉淀, 使得附子中游离的双酯型生物碱含量明显降低, 形成的沉淀复合物在胃肠道的吸收较慢, 有一定的“缓释”效果。

3. 酸碱药对配伍对主要成分药动学的影响

酸碱药对经过配伍后, 由于成分复杂, 且各个成分之间在体内常发生多种化学反应, 因此, 常通过测定药动学参数, 观察药物成分体内的吸收、分布、代谢、排泄等药动学特征对其配伍机制进行解释。卫平等[13]采用超高效液相色谱 UPLC-MS/MS 法比较麻黄与甘草配伍前后麻黄类生物碱组织分布的差异, 结果发现麻黄与甘草配伍后, 可促进去甲基麻黄碱、麻黄碱和伪麻黄碱在体内的吸收和分布, 不同程度地降低了麻黄类生物碱在研究组织中的蓄积。该研究团队亦发现[14]麻黄与甘草配伍可提高麻黄类生物碱成分的生物利用度, 提高了药物的疗效, 增强了麻黄的药理作用。除此之外, 麻黄对甘草中入血成分甘草酸、甘草次酸和甘草苷的药动学过程也存在影响[15], 结果发现甘草与麻黄配伍后, 降低了甘草酸、甘草次酸和甘草苷的生物利用度, 延缓了三者在体内的消除, 增大了三者在体内的分布体积。Ren 等[16]采用超高效液相色谱-串联质谱法, 同时定量了去甲麻黄碱和苯甲酰次乌头碱等 9 种生物碱, 结果表明, 次乌头碱的停留时间较长, 清除率较低, 联合用药延长了乌头碱的滞留时间, 延缓了乌头碱的消除, 增加了乌头碱的蓄积。徐洲等[17]通过对知母-黄柏药对的研究, 采用“四段式”中药及复方药效物质研究策略, 对知母黄柏单味及配伍的主要原形成分及代谢物成分进行了体内外含量及暴露量比较, 发现配伍对大鼠口服后的体内原形成分和代谢物成分的药动学影响比较显著, 包括黄酮类成分在入肝前后血中的暴露量皆降低, 而生物碱类成分却均升高, 肝脏内黄酮类、皂苷类及生物碱类代谢物的暴露量均有不同程度的提高, 从而推测知母黄柏的配伍机制可能除了提高原形成分如黄柏中生物碱类成分, 进入体内血液及肝脏的量, 更重要的是还可以提高知母和黄柏的代谢产物进入肝脏的量, 从而起到增强药效的作用。有研究发现附子-甘草在配伍合煎使用时, 不仅可使毒性较大的双酯型生物碱含量降低, 还可以延缓毒性成分在体内的吸收而发挥缓控释样的减毒作用。王志琪等[18]研究了附子-甘草药材配伍对乌头碱在大鼠体内药动学的影响, 分别给予大鼠灌胃附子单煎液、甘草单煎液及附子-甘草合煎液, 建立血药浓度-时间曲线, 结果发现单煎液中的乌头碱在大鼠体内吸收迅速, 而附子-甘草合煎液中的乌头碱在大鼠体内的药动学行为发生了改变, 说明附子-甘草配伍后乌头碱的吸收明显受到抑制, 吸收速度变慢且吸收的量减少, 同时清除的速率加快。Liu 等[19]对附子单提液和大黄附子汤中次乌头碱(HA)、苯甲酰新乌头原碱(BMA)、苯甲酰乌头原碱(BAC)、苯甲酰次乌头原碱(BHA)在大鼠血浆中的药动学差异进行研究, 结果发现正常大鼠给药大黄附子汤后 HA、BMA、BAC、BHA 的药峰浓度、血药浓度-时间曲线下面积、清除率与附子单提液相比均显著减小, 其中 BMA、BAC、BHA 的半衰期、平均驻留时间、表观分布容积均显著增大, HA 的半衰期显著延长, 说

明大黄附子汤可通过抑制附子中 HA、BMA、BAC、BHA 的吸收, 并明显减慢毒性更强的 HA 的吸收速度来减弱附子的毒性, 并通过延长毒性较弱的 BMA、BAC、BHA 在体内的滞留时间和延缓其消除, 使大黄附子汤的疗效增强。张艳等[20]研究发现附子总生物碱配伍大黄蒽醌给药后, 附子总生物碱的 7 种指标性成分在阳虚便秘大鼠体内的总入血量较正常大鼠更大、代谢也更快, 说明配伍后总生物碱吸收程度增加、代谢加快、生物利用度增加, 进而促进其药效的发挥。

4. 酸碱药对配伍对药效的影响

将酸碱药对进行配伍, 最终的目的通常是增效或减毒[21], 以专其所长, 或者抑制其偏性, 缓其毒性以抑其所短, 产生与单味中药不同的效果。配伍后的药效学评价是判断两药配伍是否合理的重要考察内容, 近年来, 许多学者对不同酸碱药对配伍前后的疗效进行了对比研究, 并对配伍机制进行了初步探究。

张硕峰等[22]通过将单体成分甘草苷与乌头碱配伍, 考察其对心力衰竭大鼠心功能的影响及对离体大鼠心脏的强心作用, 发现乌头碱可增强心力衰竭大鼠的心律, 从而发挥治疗作用, 通过甘草苷预给药处理后, 可使乌头碱的治疗作用增强; 在离体大鼠的强心实验中发现, 甘草苷 - 乌头碱组对离体大鼠的心肌舒张性能明显强于单附子组。有研究表明甘草苷也具有一定的强心作用, 可改善心肌的收缩功能, 增加其心率, 即甘草苷和乌头碱合用可增强乌头碱原本的强心作用, 可得出结论, 附子 - 甘草两者配伍使用, 可协同发挥显著的强心功能。高鹏等[23]为探究大黄对附子的增效作用, 采用耳部肿胀法、扭体法对给予附子 - 大黄合并提取液的小鼠进行抗炎、镇痛实验, 发现高剂量配伍给药组小鼠耳肿胀抑制率在一定范围内随大黄配伍比例增加而上升, 且具有较好的量效关系, 配伍比例为 1:1 和 1:3 的抗炎效果最佳, 说明配伍大黄后可增强附子的抗炎活性, 并与大黄的量成正比, 大黄本身也具有抗炎、抗病原微生物等药理活性, 大黄总蒽醌对小鼠扭体模型也有一定的镇痛作用[24], 进而附子配伍大黄后便能发挥“1 + 1 > 2”的药效。Tao 等[25]发现五味子 - 吴茱萸药对合用后, 相较于单独用药, 可使小鼠体内 SOD 和过氧化氢酶活性显著增强, 可提高总抗氧化能力, 且有明显的抑菌作用。张小娟等[26]研究发现麻黄对改善肺纤维化大鼠肺系数有积极作用, 麻黄和五味子配伍后对肺纤维化的肺部小动脉损伤的抑制作用显著增强, 可以有效地治疗肺部纤维化导致的多种疾病。

周天梅[27]研究了附子 - 甘草配伍对乌头碱致大鼠传代心肌细胞损伤的保护作用, 以细胞存活率、琥珀酸脱氢酶(SDH)活性、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP 酶}$ 活性等为考察指标, 发现附子 - 甘草配伍可改善细胞存活率, 并使心肌细胞 SDH 活性有明显恢复, 而乌头碱单用组心肌细胞的 SDH 值明显下降, 以上研究表明附子 - 甘草配伍对乌头碱所致的心肌细胞毒性具有恢复作用, 其机制可能是通过对 SDH、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP 酶}$ 进行能量代谢调节, 发挥一定的减毒作用。现代研究表明, 附子中的双酯型生物碱可通过降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 减弱自由基清除能力, 从而使心肌细胞中氧自由基(reactive oxygen species, ROS)蓄积, 对线粒体内膜上的脂质造成过氧化损伤等, 导致其功能障碍, 最终引起心肌能量代谢异常、心肌细胞损伤而产生心脏毒性[28] [29], 大黄能通过具有抗氧化能力的多种成分如酚酸类物质没食子酸、儿茶素等共同作用降低 ROS 含量, 从而减轻 ROS 对线粒体及心肌细胞造成的氧化损伤[30] [31], 除此之外, 大黄能阻止丙二醛和一氧化氮等 ROS 的释放, 提高 SOD 的活性, 减轻 ROS 对脑组织、神经元以及血脑屏障的损伤, 对急性缺氧动物模型有不同程度的拮抗作用[19] [30]。因此附子配伍大黄后可增强机体清除 ROS 的能力, 使心肌细胞抗氧化能力增强, 治疗心血管疾病的疗效增强。霍黎生等[32]研究表明大黄 - 附子对阳虚型便秘治疗作用确切, 机制与其提高小肠推进率、增加结肠 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)数量以改善结肠功能有关。附子、大黄单用均会对结肠 ICC 产生毒性[33], 从而使 ICC 数量减少、结肠推动无力, 但二药配伍可通过抑制附子毒性和大黄寒性来减轻对 ICC

的损伤。

5. 总结与展望

探究酸碱药对的大量研究成果显示, 酸性成分与碱性成分易发生反应形成络合物, 常以沉淀的形式析出, 该络合物会对有效成分的体内药动学过程和药效产生较大影响。综上, 在有效成分形成固体后, 若仅仅保留汤液, 易使药效大大降低。因此, 在临床使用酸碱药对进行治疗时, 为保证疗效, 采用较大孔径网纱过滤不溶药渣即可, 而将细小沉淀保留于汤液中是十分必要的。

现阶段对于酸碱药对的研究已取得一定成果, 但仍有可发展之处。例如有学者利用酸碱反应, 考虑将酸碱药对中的酸性成分与碱性成分自组装, 并利用纳米技术制备新型的给药系统, 如单宁酸和小檗碱自组装生成的结合产物制备新型靶向递送系统[34], 将有效成分靶向递送至靶向器官, 使药效成分更好地发挥疗效; 与之类似的还有小檗碱与黄芩苷的自组装[35]、肉桂酸和小檗碱的自组装[36]等。将多种研究模式运用到酸碱药对的研究中, 是推进酸碱药对研究的有效手段, 有利于更深入地探究酸碱药对的药效物质基础与药效作用机制, 从而使酸碱药对的临床使用更具针对性与科学性。

参考文献

- [1] 龚健, 王胜鹏, 陈美婉, 王一涛. 中药药对的系统研究(III)——药剂学理论和新制剂开发[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(2): 1329-1333.
- [2] 孟翔宇, 皮子凤, 宋凤瑞, 刘志强, 刘淑莹. 麻黄-甘草药对配伍前后主要药效成分及抗炎活性的变化[J]. 应用化学, 2009, 26(7): 801-806.
- [3] 徐文杰, 赵杰, 周慧芳, 罗佳波. 不同配伍对比对麻黄甘草药对有效成分含量及抗炎活性的影响[J]. 四川中医, 2012, 30(10): 50-54.
- [4] Sun, Q., Cao, H., Zhou, Y., et al. (2016) Qualitative and Quantitative Analysis of the Chemical Constituents in Ma-huang-Fuzi-Xixin Decoction Based on High Performance Liquid Chromatography Combined with Time-of-Flight Mass Spectrometry and Triple Quadrupole Mass Spectrometers. *Biomedical Chromatography*, **30**, 1820-1834. <https://doi.org/10.1002/bmc.3758>
- [5] 郭玉岩, 马文保, 肖洪彬, 闫静, 李国玉, 孙爽, 杨大字, 吕邵娃. 基于 UPLC-MS 技术分析马钱子-甘草药对配伍汤液不同相态中毒效物质的变化规律[J]. 中草药, 2017, 48(23): 4880-4884.
- [6] 蓝娟, 阿衣夏木·夏衣提, 何雷萍, 狄斌, 冯芳, 苏梦翔. 炙甘草配伍对附子水煎液中乌头类生物碱的含量和离体肠吸收的影响[J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(5): 430-434.
- [7] 裴妙荣, 段秀俊, 范琳. 酸碱对药大黄附子在大黄附子汤中游离蒽醌含量变化的研究[C]//中华中医药学会中药化学分会, 中华中医药学会中药制剂分会. 2007 中药药物创新与制药关键技术研讨会暨中华中医药学会中药化学中药制剂学术会议论文集: 2007 年卷. 2007: 8.
- [8] 张宇燕, 杨洁红. 甘草中甘草苷的测定及与附子配伍前后含量的变化[J]. 中华中医药学刊, 2008, 27(7): 1493-1495.
- [9] Zhang, C., Zhao, R., Yan, W., et al. (2016) Compositions, Formation Mechanism, and Neuroprotective Effect of Compound Precipitation from the Traditional Chinese Prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang. *Molecules*, **21**, Article No. 1094. <https://doi.org/10.3390/molecules21081094>
- [10] 田学浩, 张昊, 李桐, 王辉, 李佳媛, 王鹏龙, 雷海民. 中药配伍理论科学内涵的外在表象——复方水煎自沉淀[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4778-4783.
- [11] 陈秋薇, 章津铭, 季宁平, 傅超美, 林彦君. 附子-甘草药对配伍前后汤液相态对比[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 92-95.
- [12] 张宇燕, 万海同, 杨洁红, 周惠芬. 附子配伍甘草减毒增效的研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(16): 1365-1368.
- [13] 卫平, 马钦海, 任孟月, 罗佳波. 配伍对麻黄甘草药对中麻黄类生物碱在大鼠体内组织分布的影响[J]. 药学研究, 2016, 35(4): 187-192.
- [14] 卫平, 郑芳昊, 霍慧灵, 陈飞龙, 罗佳波. 不同配伍比例对麻黄-甘草药对中麻黄类生物碱成分血浆药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 100-105.

- [15] 卫平, 马钦海, 任孟月, 罗佳波. 麻黄对甘草 3 个成分血药浓度的影响[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2009-2014.
- [16] Ren, M., Song, S., Liang, D., et al. (2017) Comparative Tissue Distribution and Excretion Study of Alkaloids From Herba Ephedrae-Radix Aconiti Lateralis Extracts in Rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **134**, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.11.027>
- [17] 徐洲. 知母—黄柏药对的药效成分群在大鼠体内的药动学研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海师范大学, 2017.
- [18] 王志琪, 曾嵘, 谭志荣, 等. 附子与甘草配伍前后乌头碱和甘草次酸在大鼠体内的药动学比较[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2305-2309.
- [19] Liu, X., Li, H., Song, X., et al. (2014) Comparative Pharmacokinetics Studies of Benzoylhypaconine, Benzoylmesaconine, Benzoylaconine and Hypaconitine in Rats by LC-MS Method after Administration of Radix Aconiti Lateralis Praeparata Extract and Dahuang Fuzi Decoction. *Biomedical Chromatography*, **28**, 966-973. <https://doi.org/10.1002/bmc.3102>
- [20] 张艳, 王平, 孟宪丽. 大黄药动学研究进展与展望[J]. 中药与临床, 2016, 7(2): 90-94.
- [21] Wang, M., Bi, W., Fan, K., et al. (2017) Ameliorating Effect of *Alpinia oxyphylla*—*Schisandra chinensis* Herb Pair on Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 128-135 <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.088>
- [22] 张硕峰, 吴金英, 贾占红. 甘草苷对乌头碱强心作用效-毒剂量关系的影响[C]//中华中医药学会中药实验药理分会. 中华中医药学会中药实验药理分会 2012 年学术年会论文摘要汇编: 2012 年卷. 北京: 北京中医药大学, 中华中医药学会, 2012: 27-28.
- [23] 高鹏, 叶祖光. 附子大黄配伍减毒存效实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 542-546.
- [24] 陈鹏, 王琛, 张杰, 等. 基于 iTRAQ 标记联合 IPA 生物信息分析探究大黄素镇痛作用的机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12): 1724-1730.
- [25] Tao, X., Sun, Y., Men, X. and Xu, Z. (2020) A Compound Plant Extract and Its Antibacterial and Antioxidant Properties *in Vitro* and *in Vivo*. *3 Biotech*, **10**, Article No. 532. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02529-2>
- [26] 张小娟, 张田, 田伟兰, 等. 麻黄、五味子联用地塞米松对肺纤维化大鼠血管新生促进因子与抑制因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(7): 568-574.
- [27] 周天梅. 附子甘草活性物质配伍对乌头碱致代心肌细胞损伤保护作用的实验研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013.
- [28] 赵佳伟, 何家乐, 马增春, 等. 附子对 H9c2 心肌细胞系线粒体的毒性作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 816-824.
- [29] Ma, L.-Q., Yu, Y., Chen, H., et al. (2018) Sweroside Alleviated Aconitine-Induced Cardiac Toxicity in H9c2 Cardiomyoblast Cell Line. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1138. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01138>
- [30] 杜兆远, 刘永武, 张娜, 等. 大黄的作用机制及临床的研究现状[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(9): 1001-1004.
- [31] 王宇卿, 李淑娇, 姜旭. HPLC-ABTS-DAD-Q-TOF/MS 在线检测大黄抗氧化活性成分[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1149-1152.
- [32] 霍黎生, 臧亮, 孙龙, 陈强. 大黄附子汤对脾肾阳虚型慢传输型便秘大鼠排便功能的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 128-130.
- [33] 吴至久, 王飞. 益气养血温阳方对泻药性便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞表达影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 219-222.
- [34] Chen, S., Chen, Z., Wang, Y., et al. (2022) Targeted Delivery of Chinese Herb Pair-Based Berberine/Tannin Acid Self-Assemblies for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Journal of Advanced Research*, **40**, 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.017>
- [35] Li, T., Wang, P., Guo, W., Huang, X., Tian, X., Wu, G., et al. (2019) Natural Berberine-Based Chinese Herb Medicine Assembled Nanostructures with Modified Antibacterial Application. *ACS Nano*, **13**, 6770-6781. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b01346>
- [36] Huang, X., Wang, P., Li, T., Tian, X., Guo, W., Xu, B., et al. (2020) Self-Assemblies Based on Traditional Medicine Berberine and Cinnamic Acid for Adhesion-Induced Inhibition Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 227-237. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b17722>