

改良乌头汤减毒增效比较研究

桂蜀华*, 张言, 李卓明, 谭庆龙, 卢瑞琦, 李国卫(广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R285;R243 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4060-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.09

摘要 目的:研究不同配伍下乌头汤毒性生物碱成分的变化及其镇痛作用、急毒性。方法:采用高效液相色谱法测定不同配伍下乌头汤中苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的含量变化;采用醋酸致小鼠扭体模型,比较研究不同配伍下乌头汤的镇痛作用;研究不同配伍下乌头汤的急毒性。结果:与制川乌单煎比较,改良乌头汤(乌头原汤加防风、黑豆)中苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱含量分别降低了73.09%、68.01%、74.53%;17.50、8.75、4.35 g/kg改良乌头汤与12.50、6.25、3.13 g/kg乌头原汤可明显减少醋酸致小鼠20 min内扭体次数($P<0.01$ 或 $P<0.05$),17.50 g/kg改良乌头汤与12.50、6.25 g/kg乌头原汤可显著延长扭体潜伏期($P<0.05$);改良乌头汤无急毒性反应。结论:乌头原汤配伍防风、黑豆能减少乌头原汤毒性生物碱成分的含量,乌头原汤与改良乌头汤在镇痛药效方面无明显差异。

关键词 乌头汤;配伍;高效液相色谱法;镇痛;单酯型乌头生物碱;急性毒性

Comparative Study on Toxicity Attenuation and Efficacy Potentiation of Modified Wutou Decoction

GUI Shu-hua, ZHANG Yan, LI Zhuo-ming, TAN Qing-long, LU Rui-qi, LI Guo-wei(College of TCM, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the change of toxic alkaloid in different compatibility of Wutou decoction and its pharmacodynamics and acute toxicity. METHODS: HPLC was applied to determine the contents of benzoylmesaconine, benzoylaconine, benzoylhypocointine of Wutou decoction. Analgesic actions of different compatibility of Wutou decoction were compared by the methods of glacial acetic acid induced writhing test; the acute toxicity of it was studied. RESULTS: Compared with Processed Radix Aconiti Praeparat extract, the contents of benzoylaconine, benzoylhypocointine, benzoylmesaconine decreased by 73.91%, 68.01, 7.53 in modified Wutou decoction(Wutou decoction combined with *Saposhnikovia. divaricata* and *Glycine max*) respectively; modified Wutou decoction (17.50, 8.75, 4.35 g/kg) and Wutou decoction (12.50, 6.25, 3.13 g/kg) could reduce writhing response within 20 min significantly ($P<0.01$ or $P<0.05$). modified Wutou decoction (17.50 g/kg) and Wutou decoction (12.50, 6.25 g/kg) could extend the writhing latency of mice, but there was no significant difference in analgesic action. No acute toxic reaction was found. CONCLUSIONS: Wutou decoction combined with *S. divaricata* and *G. max* could reduce the content of toxic alkaloid, but the analgesic effect has no changes.

KEY WORDS Wutou decoction; Compatibility; HPLC; Analgesic; Monoesteraconite alkaloid; Acute toxicity

乌头汤是东汉著名医家张仲景创制的名方,该方由黄芪、麻黄、芍药、甘草(炙)、制川乌组成,具有温经散寒、祛湿镇痛的功效,主治寒湿痹症^[1]。方中以制川乌温经祛湿、散寒镇痛,芍药缓急舒经镇痛,以利筋骨屈伸^[2]。制川乌与麻黄相配,祛痹镇痛之力较著^[3]。名老中医李可在此基础上配伍黑豆、防风,减少乌头毒性^[4]。《本草正》云:“甘草味至甘,得中和之性,有调补之功,故毒药得之解其毒”“附子之性急,得甘草而后缓;附子之性毒,得甘草而后解。”对于防风,《本草求原》云:“解乌头、芫花、野菌诸毒。”《本经集注》云:“杀附子毒。”《食疗本草》有云:“黑豆煮食之,杀乌头、附子毒”。有文献研究表明,川乌能明显抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀,显著对抗蛋清所致大鼠足肿胀,抑制巴豆油所致大鼠炎性肉芽增生,减少炎性渗出,显著减少醋酸所致小鼠扭体次数,延长小鼠扭体潜伏期^[5]。制川乌中有毒成分也是其有效成分,笔者将探究乌头汤中制川乌不同配伍时单酯型乌头生物碱含量的变化,并结合现代药效毒理学对配伍增效减毒的作用进行阐述,为乌头

汤的配伍研究提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A型高效液相色谱仪(日本岛津公司);L-530型台式低速离心机(上海博翎仪器设备有限公司);CP225D型电子天平(瑞典Sartorius公司);S数字可调式移液枪(德国Brand公司)。

1.2 药材

制川乌饮片(四川江油中坝附子科技发展有限公司);黑豆、防风、黄芪、麻黄、白芍、炙甘草(购自广州市杏园春药店),以上药材均经广州中医药大学赖小平教授鉴定为真品。

1.3 药品与试剂

罗通定片(四川康福来药业集团有限公司,批号:120301);苯甲酰乌头原碱(批号:11794-201102)、苯甲酰次乌头原碱(批号:111796-200901)、苯甲酰新乌头原碱(批号:111795-200901)、新乌头碱(批号:110799-200505)均购自中国食品药品检定研究院;乌头碱(批号:MUST-11031101)、次乌头碱(批号:MUST-120210303)均购于北京恒元启天化工技术

* 副研究员,博士。研究方向:中药复方作用机制与药效物质基础。E-mail: guiguihua@163.com

研究院;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为去离子水。

1.4 动物

昆明种小鼠128只,♂,体质量(18±2)g,由广州中医药大学动物实验中心提供[实验动物使用许可证:SCXK(粤)2008-0020]。饲养条件:室温(25±2)℃,保持12h昼夜节律,自由饮水进食,适应环境3d。实验前12h禁食不禁水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:InertSustain™ C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.04 mol/L乙酸钠溶液(B,氨水调pH值至10),梯度洗脱(0~33 min, 28%→31% A; 33~42 min, 31%→46% A; 42~52 min, 46%→58% A; 52~80 min, 58%→28% A);检测波长:235 nm;柱温:30℃;流速:0.8 ml/min;进样量20 μl;记录时间:80 min。

2.2 供试品溶液的制备

2.2.1 供试品1的制备 精密称取过60目筛的制川乌细粉3.0g,加10倍去离子水,静置30min,沸水浴回流2h,以离心半径为8cm、4000 r/min离心5min,加10ml去离子水洗涤残渣离心,合并上清液, HCl调pH值至2,加乙醚萃取2次,每次50ml,弃乙醚液,酸水层加氨水调pH值至9~10,加乙醚萃取3次,每次50ml,合并乙醚液,于55℃下蒸干,加0.01%盐酸甲醇溶解并定容于5ml容量瓶中,贮藏,备用。作供试品1溶液。

2.2.2 供试品2的制备 精密称取过60目筛的制川乌、黑豆细粉各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品2溶液。

2.2.3 供试品3的制备 精密称取过60目筛的制川乌、防风细粉各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品3溶液。

2.2.4 供试品4的制备 精密称取过60目筛的制川乌、炙甘草各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品4溶液。

2.2.5 供试品5的制备 精密称取过60目筛的制川乌、黑豆、防风、炙甘草各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品5溶液。

2.2.6 供试品6的制备 精密称取过60目筛的制川乌、黑豆、防风、炙甘草、麻黄、黄芪、白芍细粉各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品6溶液,即改良乌头汤。

2.2.7 供试品7的制备 精密称取过60目筛的制川乌、炙甘草、麻黄、黄芪、白芍各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作供试品7溶液,即乌头原汤。

2.3 阴性对照溶液的制备

精密称取过60目筛的黑豆、防风、炙甘草、麻黄、黄芪、白芍各3.0g,余下按“2.2.1”项下方法操作,贮藏,备用。作阴性对照溶液。

2.4 对照品溶液的制备

精密称取苯甲酰乌头原碱1.93mg与苯甲酰次乌头原碱1.67mg,各置于2ml量瓶中,0.01%盐酸甲醇定容至刻度,作对照品母液备用。精密称取苯甲酰新乌头原碱1.26mg,置于2ml量瓶中,分别加入苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱对照品母液0.08、0.1ml,加0.01%盐酸甲醇定容至刻度,得苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱质量浓度分别为38.60、41.75、630.00 μg/ml的生物碱对照品混合液。

2.5 方法学考察

2.5.1 方法专属性 分别精密吸取生物碱对照品混合液、供试品溶液、阴性对照溶液各10 μl,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果,阴性对照在苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱出峰处无色谱峰,表明处方中的其他成分对测定结果无影响。色谱见图1。

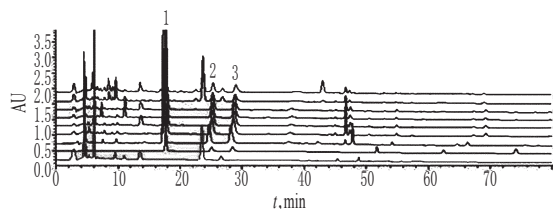


图1 高效液相色谱图

a. 供试品6; b. 供试品7; c. 供试品5; d. 供试品4; e. 供试品3; f. 供试品2; g. 供试品1; h. 生物碱对照品混合液; i. 阴性对照; 1. 苯甲酰新乌头原碱; 2. 苯甲酰乌头原碱; 3. 苯甲酰次乌头原碱

Fig 1 HPLC chromatography

a. test sample 6; b. test sample 7; c. test sample 5; d. test sample 4; e. test sample 3; f. test sample 2; g. test sample 1; h. alkaloid reference substance mixture; i. negative control; 1. benzoylmesaconine; 2. benzoylcocaine; 3. benzoylhypocointine

2.5.2 标准曲线的制备 将“2.4”项下生物碱对照品混合液过0.45 μm微孔滤膜,分别精密吸取1、2、5、10、15、20、25 μl,加0.01%盐酸甲醇定容至10ml,按“2.1”项下色谱条件进样测定。以生物碱进样量(x)为横坐标,峰面积积分值(y)为纵坐标,进行线性回归。回归方程与线性范围见表1。

表1 回归方程与线性范围

Tab 1 Regression equation and linear range

成分	回归方程	线性范围, μg	r
苯甲酰乌头原碱	$y = 1.978 \times 10^5 x - 5.404 \times 10^6$	0.077 0~0.965 0	0.999 9
苯甲酰次乌头原碱	$y = 2.045 \times 10^5 x - 1.252 \times 10^6$	0.084 0~1.044 0	0.999 9
苯甲酰新乌头原碱	$y = 1.463 \times 10^5 x + 1.295 \times 10^6$	1.260 0~15.750 0	0.999 9

2.5.3 精密度试验 取“2.5.2”项下生物碱对照品混合液10 μl,按“2.1”项下色谱条件重复6次进样测定,记录峰面积。结果显示,苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱含量的RSD分别为0.32%、1.36%、1.39%,表明仪器精密度良好。

2.5.4 重复性试验 精密称取过60目筛的制川乌生细粉适量,按“2.2.1”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算供试品含量。结果显示,制川乌含苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱的RSD分别为2.63%、1.16%、1.88%,表明本方法重复性良好。

2.5.5 稳定性试验 取“2.5.4”项下供试品溶液,分别于0、2、4、8、12、16、24 h按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算供试品含量。结果显示,制川乌含苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱的RSD分别为0.51%、1.34%、0.64%,表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.5.6 加样回收率试验 取已知苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱含量的供试品适量,共6份,精密加入对照品母液(苯甲酰新乌头原碱0.504 mg/ml,苯甲酰乌头原碱0.0528 mg/ml,苯甲酰次乌头原碱0.046 8 mg/ml)各0.5 ml。按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算加样回收率。结果显示,苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱平均回收率(n=6)分别为98.56% (RSD=1.53%)、99.62% (RSD=

2.55%)、100.86%(RSD=1.80%)。

2.6 配伍对3种单酯型乌头生物碱含量的影响

按“2.1”项下色谱条件进样分析供试品1~7,分别计算苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱与总单酯型乌头生物碱的含量;以供试品1中3种单酯型乌头生物碱的含量作为参比,计算供试品2~7中3种单酯型生物碱的含量减少百分比。3种单酯型乌头生物碱的含量见表2;3种单酯型乌头生物碱含量减少百分比见表3。

表2 3种单酯型乌头生物碱的含量

供试品溶液	含量, $\mu\text{g/g}$			
	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	总单酯型乌头生物碱
1	110.24	101.82	1126.80	1338.86
2	62.54	66.25	551.22	680.01
3	62.27	61.41	543.91	667.59
4	103.03	98.93	998.41	1110.37
5	56.49	60.27	449.18	565.94
6	29.67	32.57	287.02	349.26
7	36.77	38.15	327.26	402.18

表3 3种单酯型乌头生物碱含量减少百分比

供试品溶液	减少百分比, %			
	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	总单酯型乌头生物碱
2	43.27	34.94	51.08	49.21
3	43.52	39.69	51.73	50.14
4	6.54	2.84	11.39	17.07
5	48.76	40.81	60.14	57.73
6	73.09	68.01	74.53	73.91
7	66.65	62.53	70.96	69.96

2.7 供试品对醋酸所致小鼠扭体反应的影响

小鼠随机分成八组,即空白(等容生理盐水)组,罗通定(0.06 g/kg)组,供试品6高、中、低剂量(17.50、8.75、4.38 g/kg)组,供试品7高、中、低剂量(12.50、6.25、3.13 g/kg)组,ig给药,每天1次,连续7 d。给药1 h后每只小鼠ip新鲜制备的0.7%

表5 小鼠体质量变化($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	体质量, g							
	给药前	给药后1 d	给药后2 d	给药后3 d	给药后4 d	给药后5 d	给药后6 d	给药后7 d
正常对照组	26.06 ± 1.55	28.12 ± 1.72	29.01 ± 2.41	29.93 ± 2.23	31.48 ± 1.87	32.13 ± 2.09	33.42 ± 2.14	33.97 ± 2.17
样品6组	25.78 ± 2.25	27.69 ± 2.65	29.04 ± 3.00	29.75 ± 2.67	31.37 ± 2.13	31.57 ± 2.40	31.79 ± 2.44	32.48 ± 2.37
样品7组	27.48 ± 2.94	27.64 ± 2.46	28.09 ± 2.16	28.82 ± 2.16	30.13 ± 1.79	31.43 ± 2.43	31.72 ± 2.76	32.66 ± 3.01

3 讨论

增效减毒是中医临床用药的重要特点之一。吕志杰等^[7]研究制川乌的毒性发现,ig 10 g制川乌后家兔开始出现中毒表现,并随着制川乌用量的增加毒性表现更加明显。为了增效减毒,中医临床中采用药物配伍来解决该问题。何伟等^[8]研究发现,制川乌与白芍配伍后,乌头碱的煎出量降低,芍药苷的煎出量增加,表明配伍可降低川乌的毒性。

表2、表3结果表明,制川乌配伍防风、黑豆均可明显降低制川乌中的单酯型乌头生物碱的含量,说明配伍防风、黑豆可有效地降低乌头汤的毒性。但是,体外化学研究结果提示,与制川乌单煎比较,制川乌与炙甘草配伍后单酯型乌头生物碱含量并没有明显降低。张帆等^[9]发现,附子配伍麻黄与甘草后酯型生物碱含量从46%下降到10%以下;王颖等^[10]发现,附子配伍

醋酸溶液(0.1 ml/10 g),记录小鼠ip醋酸溶液后开始出现扭体反应的时间(潜伏期)和20 min内出现扭体反应的次数(以小鼠出现腹部内凹、躯干与后肢伸张、臀部高起为扭体反应),并计算镇痛抑制率[镇痛抑制率(%)=(空白组扭体反应均数-给药组扭体反应均数)/空白组扭体反应均数×100%]。

与空白组比较,供试品6高剂量组与供试品7高、中剂量组小鼠扭体潜伏期显著延长,供试品6高、中、低剂量组与供试品7高、中、低剂量组小鼠20 min内扭体次数显著减少($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。供试品对醋酸所致小鼠扭体反应的影响见表4。

表4 供试品对醋酸所致小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量, g/kg	扭体潜伏期, s	20 min内扭体次数, 次	镇痛抑制率, %
空白组		276 ± 60	48 ± 8	
罗通定组	0.06	392 ± 57**	25 ± 8**	46.97
供试品6高剂量组	17.50	348 ± 60*	33 ± 11*	31.52
供试品6中剂量组	8.75	332 ± 75	31 ± 15*	34.45
供试品6低剂量组	4.38	312 ± 53	30 ± 9**	37.58
供试品7高剂量组	12.50	346 ± 81*	32 ± 13*	32.57
供试品7中剂量组	6.25	338 ± 76*	31 ± 10*	36.12
供试品7低剂量组	3.13	326 ± 82	29 ± 17**	39.04

与空白组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. blank group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.8 急性毒性实验

参考文献^[6],进行供试品6与供试品7急性毒性实验比较研究。把供试品6与供试品7真空干燥成干膏,研磨成细粉分别制成混悬液(含生药量分别为3.7、3.3 g/ml)。取健康小鼠48只,♂,随机分为正常对照(等容生理盐水)组、供试品6(20 ml/kg)组、供试品7(20 ml/kg)组,ig给药,每天2次,连续7 d。连续1周观察小鼠体质量、皮肤黏膜、毛发光泽、呼吸、四肢活动等及其它中毒表现和死亡数。结果无一小鼠死亡,一般情况良好,活动自如,毛发光滑,皮肤黏膜、呼吸、食欲、二便未见明显异常,未出现任何中毒反应。小鼠体质量变化见表5。

甘草共煎后甘草总皂苷的含量明显下降,下降的幅度与附子量成正比。历来中医临床也以炙甘草解乌附类的毒性,有可能炙甘草经过体内代谢的产物对制川乌有减毒作用。

乌头原汤与改良乌头汤急性毒性实验结果表明,给药7 d后小鼠体质量与正常对照比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组均无一例死亡,说明两方使用是安全的。

上述研究已证实乌头汤原汤加防风、黑豆有明确的减毒作用,但减毒同时是否增效,或者减效?笔者开展了改良乌头汤与乌头原汤对醋酸致小鼠扭体的影响研究。结果提示,两方均能显著减少小鼠的扭体次数($P < 0.05$),差异无统计学意义($P > 0.05$);两方高剂量均可显著延长小鼠扭体潜伏期时间,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究结果证实了乌头原汤配方的科学性,并提示除炙甘草外,其他药材合煮可能对制川乌也有减毒作用,该结论为

葛根醇提物对糖尿病模型大鼠血脂与血管的保护作用

杨志勇*(成都大学附属医院,成都 610081)

中图分类号 R285;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4063-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.10

摘要 目的:研究葛根醇提物对糖尿病模型大鼠血脂与血管的保护作用。方法:以高糖高脂饮食联合一次性腹腔注射链脲霉素以复制大鼠糖尿病模型。实验分为正常对照(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组与葛根醇提物高、中、低剂量(300、150、75 mg/kg)组。灌胃给药,每天1次,连续2个月。测定大鼠体质量、日饮水量,自动生化仪测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量;硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)含量;双抗体夹心固相酶免疫法测定内皮素(ET)1含量。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠体质量显著减少,饮水量显著增加,FBG显著升高,TC、TG、LDL-C含量显著增加,HDL-C含量显著减少,ET-1含量显著增加,NO含量显著减少($P<0.01$);与模型组比较,葛根醇提物高、中剂量组大鼠体质量显著增加,饮水量显著减少,FBG显著降低,TC、TG、LDL-C含量减少,HDL-C含量增加,ET-1含量减少,NO含量增加($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:葛根醇提物对糖尿病模型大鼠血脂、血管有一定改善作用,其机制可能与调节血脂平衡,维持血管活性物质动态稳定有关。

关键词 葛根;高血糖;大鼠;一氧化氮;内皮素1

Protective Effects of Ethanol Extract of *Pueraria lobata* against Blood Lipid and Blood Vessel in Hyperglycemia Model Rats

YANG Zhi-yong(The Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effects of ethanol extract of *Pueraria lobata* against blood lipid and blood vessel in hyperglycemia model rats. METHODS: Experiment is divided into normal control (constant volume physiological saline) group, model (constant volume physiological saline) group and *P. lobata* alcohol extraction high-dose, medium-dose and low dose (300, 150, 75 mg/kg) group. Rats were intragastrically administered, once a day for two months. High sugar and high fat diet combined with disposable intraperitoneal injection of STZ were adopted to induce hyperglycemia model. The body weight and daily water quantity were determined, and automatic biochemistry analyzer was used to determine the contents of FBG, TC, TG, HDL-C and LDL-C. Nitrate enzyme reduction method was used to determine NO content; double antibody sandwich solid-phase enzyme immunoassay was adopted to determine the levels of ET-1. RESULTS: Compared with normal control group, body weight and the contents of HDL-C and NO were decreased significantly in model group, and daily water quantity, FBG, the levels of TC, TG and LDL-C and the content of ET-1 were increased significantly ($P<0.01$). Compared with model group, body weight, the contents of HDL-C and NO were increased significantly in ethanol extract of *P. lobata* high-dose and medium-dose groups, and daily water quantity, FBG, the contents of TC, TG, LDL-C and ET-1 were decreased significantly ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSIONS: The ethanol extract of *P. lobata* can improve blood lipid and blood vessel in hyperglycemia model rats. Its mechanism may be associated with regulating blood lipid and maintaining dynamic stability of vascular active substances.

KEY WORDS *Pueraria lobata*; Hyperglycemia; Rats; NO; ET-1

下一步开展乌头汤减毒配伍的机制研究提供了一定的参考。

参考文献

- [1] 刘伟栋,施旭光,旷永强,等.乌头汤对RA大鼠相关细胞因子影响的研究[J].中药材,2009,32(8):1 267.
- [2] 余成浩.乌头类有毒中药常用配伍药对的物质基础研究[D].成都:成都中医药大学,2006.
- [3] 刘娜,刘文.HPLC法测定乌头汤水煎液中盐酸麻黄碱的含量[J].中国民族民间医药,2008,20(7):33.
- [4] 李可.李可老中医急危重症疑难病经验专辑[M].太原:山西科学技术出版社,2004:64.
- [5] 张宏,彭成.川乌煎煮时间、剂量与药效的相关性研究[J].

中药药理与临床,2006,22(5):30.

- [6] 徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1992:201.
- [7] 吕志杰,卢月英,朱方,等.制川乌的毒性实验研究[J].中国中医药科技,1996,3(5):17.
- [8] 何伟,王宁,秦林,等.川乌与白芍配伍前后乌头碱和芍药苷煎出量的测定[J].中国药学杂志,2002,37(9):680.
- [9] 张帆,葛亮,哈木拉提·吾甫尔,等.麻黄附子甘草汤的不同配伍方式对其毒性成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):83.
- [10] 王颖,陈儒燕,秦波,等.附子配伍甘草对甘草总皂苷的影响[J].成都中医药大学学报,2010,33(2):7.

(收稿日期:2013-01-28 修回日期:2013-04-02)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:028-86432423。
E-mail:yy071002@126.com