

# 多指标正交试验优化大黄的湿纸煨制工艺<sup>Δ</sup>

张 志<sup>1\*</sup>,李听弦<sup>1</sup>,姚 楠<sup>1</sup>,谢 婧<sup>1</sup>,王光忠<sup>1,2#</sup>(1.湖北中医药大学药学院,武汉 430065;2.湖北省中药炮制工程技术研究中心,武汉 430065)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0964-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.24

**摘要** 目的:优化大黄的湿纸煨制工艺。方法:以煨制后大黄的外观性状、浸出物含量、总蒽醌含量、游离蒽醌含量、结合蒽醌含量、番泻苷A+番泻苷B含量等多个指标的加权综合评分值为考察指标,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验对用纸量、煨制时间、煨制温度3个因素进行考察,优化大黄的湿纸煨制工艺,并进行验证试验。结果:优化的大黄煨制工艺为每100 g大黄用纸12 g包裹、120 ℃炮制2 h。验证试验及中试试验结果显示,煨制后大黄的综合评分均值分别为84.99(RSD<2.0%, n=3)、85.06(RSD<2.5%, n=3)。结论:优化后的大黄煨制工艺简便易行,重复性和可操作性好,本研究为煨大黄的规范化制备奠定了技术基础。

**关键词** 大黄;湿纸煨制工艺;正交试验;多指标;加权评分法

## Optimization of Wet Paper Roasting Technology of *Rheum palmatum* by Multi-index Orthogonal Test

ZHANG Zhi<sup>1</sup>, LI Tingxian<sup>1</sup>, YAO Nan<sup>1</sup>, XIE Jing<sup>1</sup>, WANG Guangzhong<sup>1,2</sup>(1.School of Pharmacy, Hubei College of TCM, Wuhan 430065, China; 2.Hubei Province Engineering Technology Research Center of TCM Processing, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the wet paper roasting technology of *Rheum palmatum*. METHODS: Weighted comprehensive score composed of external properties of *R. palmatum* roasting with wet paper, the content of extract, total content of anthraquinone, free anthraquinones, conjugated anthraquinone and sennoside A+sennoside B, which were used as investigation indexes. L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) orthogonal test was adopted to investigate the three factors as the amount of paper, roasting time and roasting temperature, and optimized wet paper roasting technology of *R. palmatum*. Validation test was conducted. RESULTS: The optimal roasting technology was as follows as 100 g *R. palmatum* covered with 12 g paper, processing at 120 ℃, for 2 h. The results of validation test and pilot test showed the average comprehensive scores of roasted *R. palmatum* were 84.99 (RSD<2.0%, n=3) and 85.06 (RSD<2.5%, n=3), respectively. CONCLUSIONS: The optimal processing technology is simple and convenient with good reproducibility and operability. It lays a technical foundation for the standardized preparation of stewed *R. palmatum*.

**KEYWORDS** *Rheum palmatum*; Wet paper roasting technology; Orthogonal test; Multi-index; Weighted scoring method

大黄为蓼科植物掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)、唐古特大黄(*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.)或药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)的干燥根和根茎,其化学成分主要有蒽醌及其苷类、蒽酮及其苷类、二苯乙烯类、多糖类、鞣质类等<sup>[1]</sup>,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的作用,可用于实热积滞便秘、血热吐衄、目赤咽肿、痈肿疔疮、肠痈腹痛、瘀血经闭、产后瘀阻、跌打损伤、湿热痢疾、黄疸尿赤、淋证、水肿等的治疗,此外,还可外治烧烫伤。大黄炮制方法有多种,2015年版《中国药典》(一部)记载的饮片有大黄、酒大黄、熟大黄和大黄炭。其中,酒大黄善清上焦血分热毒,用于目赤咽肿、齿龈肿痛;熟大黄泻下力缓、泻火解毒,用于

火毒疮疡;大黄炭凉血化瘀止血,用于血热有瘀出血症<sup>[2]</sup>。

为对古代应用的特色炮制技术及饮片进行挖掘开发,笔者通过查找多种古籍文献,发现记载有“湿纸裹煨”(唐·《颅凶》)、“纸裹煨,慢火煨候纸黄色住”(宋·《博济方》)、“湿纸裹煨令香熟”(明·《普济方》)等炮制方法<sup>[3]</sup>,表明煨大黄在古代应用普遍,但具体方法及工艺不明。为此,本课题组在前期研究中结合实际操作情况,对同一批大黄的生饮片、无纸煨炮制品、干纸煨炮制品和湿纸煨炮制品的浸出物、主要成分含量进行了比较,结果发现湿纸煨炮制品优于其他炮制品。在此基础上,本研究选取湿纸作为辅料煨制大黄,以煨大黄的外观性状以及浸出物、总蒽醌、游离蒽醌、结合蒽醌、番泻苷A+番泻苷B的含量为指标,通过多指标正交试验优化大黄的湿纸煨制工艺,为煨大黄的规范化制备及临床应用奠定技术基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家中医药管理局基金项目(No.国中医药规财发[2015]21号)

\* 硕士研究生。研究方向:中药炮制。E-mail:1251969337@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药饮片及其制剂物质基础和质量管理研究。E-mail:wgzhang4067@sina.com

KODUS 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); AL204 万分之一电子天平[瑞士梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; Precisa 360 ES 十万分之一电子天平(上海精科天美科学仪器有限公司); XL-04B 密封型摇摆式粉碎机(广州市旭朗机械有限公司); HH-4 数显恒温水浴锅(常州市国华电器有限公司); GX-9146MBE 数显鼓风干燥器(上海博迅实业有限公司医疗设备厂)。

## 1.2 药材与试剂

大黄饮片购自湖北天济中药有限公司(批号: 20161207), 经湖北中医药大学中药鉴定教研室张秀桥教授鉴定蓼科植物掌叶大黄的干燥根和根茎; 芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、番泻苷 A、番泻苷 B 对照品(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号: 160309、151016、151215、151010、151024、160310、151219, 纯度: 均 $\geq$ 98%); 氯仿、磷酸、盐酸、碳酸氢钠等试剂均为分析纯, 甲醇、四氢呋喃为色谱纯, 水为重蒸水。

## 1.3 纸

桑皮纸, 购于南阳高新区伏牛山野生艾条店。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品制备

称取大黄饮片 100 g, 以适量湿纸(纸-水=1:2, m/m) 夹住, 以绳捆扎结实, 放入烘箱中烘一定时间后取出, 放凉, 除去纸, 依次制备得到煨制后大黄供试样品。

### 2.2 外观性状评价

根据古籍中“湿纸裹煨令香熟”“纸裹煨, 慢火煨候纸黄色住”等描述, 对湿纸煨大黄的表面颜色、粉末颜色、附着物、质地和气味进行评分, 各项指标起评分为 0.5 分, 满分 2.0 分。评分标准见表 1。

表 1 煨大黄外观性状评分标准

Tab 1 Scoring standard for external properties of roasted *R. palmatum*

表面颜色	粉末颜色	附着物	质地	气味	评分
深棕黄色	棕黄色	少	硬	香浓	1.5~2.0
黑褐色	深棕黄色	中	较硬	香淡	1.0~1.5
焦褐色	深褐色	多	较软	焦香	0.5~1.0

### 2.3 浸出物含量测定

按照 2015 年版《中国药典》(四部) 水溶性浸出物测定法(通则 2201) 项下的热浸法<sup>[1]</sup>测定。

### 2.4 蒽醌类成分含量测定

测量指标包括总蒽醌含量、游离蒽醌含量和结合蒽醌含量, 其中总蒽醌含量和游离蒽醌含量均以芦荟大黄素( $C_{15}H_{10}O_5$ )、大黄酸( $C_{15}H_8O_6$ )、大黄素( $C_{15}H_{10}O_5$ )、大黄酚( $C_{15}H_{10}O_4$ ) 和大黄素甲醚( $C_{16}H_{12}O_5$ ) 的总量计。

#### 2.4.1 总蒽醌含量测定

(1) 混合对照品溶液的制备。精密称取芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚各对照品适量, 加甲醇分别制成每 1 mL 含芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚各 80  $\mu$ g 和含大黄素甲醚 40  $\mu$ g 的溶液; 分别

精密量取上述对照品溶液各 2 mL, 混匀, 即得(每 1 mL 中含芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚各 16  $\mu$ g, 含大黄素甲醚 8  $\mu$ g)。

(2) 供试品溶液的制备。取煨制后大黄粉末(过四号筛) 约 0.15 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 加热回流 1 h, 放冷至室温, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过; 精密量取续滤液 5 mL, 置于锥形瓶中, 挥去溶剂, 再加 8% 盐酸溶液 10 mL, 超声(功率: 100 W, 频率: 53 kHz) 2 min 溶解, 加三氯甲烷 10 mL, 加热回流 1 h, 放冷至室温, 置于分液漏斗中, 分取三氯甲烷层, 剩余部分再用三氯甲烷提取 3 次, 每次 10 mL, 合并三氯甲烷提取溶液, 减压回收溶剂至干, 残渣加甲醇使溶解, 转移至 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

(3) 色谱条件、系统适用性试验与方法学考察。本色谱条件参考文献[2]。色谱柱: Kromasil  $C_{18}$  (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相: 甲醇-0.1% 磷酸溶液(85:15, V/V); 流速: 1 mL/min; 柱温: 20  $^{\circ}$ C; 检测波长: 254 nm。取本项下“(1)”和“(2)”中溶液进样分析, 理论板数以大黄素峰计应不低于 3 000; 各待测成分峰与杂质峰分离良好, 两峰间分离度分别为 2.28、1.59、1.63、1.70、8.44; 芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚出峰时间依次为 5.67、7.44、12.46、17.19、25.93 min; 芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的定量限分别为 0.450、0.705、0.331、0.311、1.047  $\mu$ g/mL(信噪比为 10); 其余方法学考察结果均符合要求。

(4) 测定方法。分别精密吸取混合对照品溶液和供试品溶液各 10  $\mu$ L, 注入液相色谱仪, 测定。

#### 2.4.2 游离蒽醌含量测定

(1) 供试品溶液的制备。取煨制后大黄粉末(过四号筛) 约 0.5 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 加热回流提取 1 h, 放冷至室温, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

(2) 测定方法。分别精密吸取混合对照品溶液与供试品溶液各 10  $\mu$ L, 注入液相色谱仪, 按“2.4.1(3)”项下条件测定。

#### 2.4.3 结合蒽醌含量测定

结合蒽醌含量 = 总蒽醌含量 - 游离蒽醌含量。

### 2.5 番泻苷 A、番泻苷 B 含量测定

#### 2.5.1 混合对照品溶液制备

取番泻苷 A 和番泻苷 B 对照品适量, 精密称定, 置于棕色瓶中, 加入 0.1% 碳酸氢钠水溶液制成每 1 mL 含番泻苷 A 为 88  $\mu$ g, 番泻苷 B 为 60  $\mu$ g 的混合对照品溶液。

#### 2.5.2 供试品溶液制备

取煨制后大黄粉末(过四号筛) 约 1 g, 精密称定, 加入 0.1% 碳酸氢钠水溶液 25 mL, 超声(功率: 100 W、频

率:53 kHz)提取 30 min,取上清液用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,即得。

### 2.5.3 色谱条件、系统适用性试验与方法学考察

本色谱条件参考文献[5-6]。色谱柱:Kromasil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:四氢呋喃-水-醋酸(17:83:1.5, V/V/V);流速:0.8 mL/min;柱温:30 °C;检测波长:350 nm。取“2.5.1”项下和“2.5.2”项下溶液进样分析,此条件下以番泻苷 B 峰计理论板数不低于 6 500;番泻苷 B、番泻苷 A 的出峰时间分别为 16.685、25.137 min,各峰与前杂质峰分离度分别为 2.80、2.90;番泻苷 A、番泻苷 B 定量限分别为 2.897、2.805 μg/mL(信噪比为 10);其余方法学考察项目均符合要求。

### 2.5.4 含量测定方法

分别精密吸取混合对照品溶液与供试品溶液各 10 μL,注入液相色谱仪,按“2.5.3”项下条件测定。

## 2.6 多指标加权评分法

采用多指标加权评分法处理试验数据:将外观性状得分最高、浸出物含量最高、总蒽醌含量最高、游离蒽醌含量最高的样品分别定为 100 分,结合蒽醌含量最低、番泻苷 A+番泻苷 B 含量最低的样品分别定为 100 分,其余各次试验的评价指标依次换算成相应的指标分数(计算公式为  $a/b \times 100\%$ ,其中在前 3 个指标中  $a$  为实际值,  $b$  为 9 个值中最大值;在后 2 个指标中  $a$  为 9 个值中最小值,  $b$  为实际值)。其中,外观性状、浸出物含量、总蒽醌含量、游离蒽醌含量的权重系数均为 20%,结合蒽醌含量和番泻苷 A+番泻苷 B 含量的权重系数各为 10%,将六者加权求得综合评分(各指标的指标分数×权重系数之和)。

## 2.7 正交试验优化煨制工艺

采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验对煨制工艺中的主要影响因素煨制温度(A, °C)、煨制时间(B, h)、用纸量(C, 100 g 大黄用纸量, g)进行考察。因素与水平见表 2,正交试验方案与结果见表 3,方差分析结果见表 4。

表 2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A(炮制温度), °C	B(煨制时间), h	C(用纸量), g
1	100	1	4
2	120	2	8
3	140	3	12

结果表明,各因素对湿纸煨制大黄均有显著影响。优化的湿纸煨制工艺为 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>,即每 100 g 大黄用 12 g 纸(水润湿),120 °C 煨制 2 h。

## 2.8 验证试验

取 100 g 大黄 3 份,按优化工艺 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>进行验证试验,结果总蒽醌含量均大于 1.5%、游离蒽醌含量均大于 0.5%,符合《中国药典》要求<sup>[2]</sup>,综合评分均值为 84.99,且各指标的 RSD 均小于 2.0% ( $n=3$ ),表明优化的炮制工艺稳定、合理、可行,制备出的大黄饮片质量稳定,详见

表 5。

表 3 正交试验方案与结果

Tab 3 Orthogonal test design and results

试验号	因素				指标						
	A	B	C	D(空白)	外观性状得分	浸出物含量, %	总蒽醌含量, %	游离蒽醌含量, %	结合蒽醌含量, %	番泻苷 A+番泻苷 B 含量, %	综合评分
1	100	1	4	1	6	48.88	1.876 5	1.311 2	0.565 3	0.036 0	71.34
2	100	2	8	2	7	54.94	1.713 7	1.251 1	0.462 6	0.031 0	74.53
3	100	3	12	3	8	54.23	1.694 4	1.279 4	0.415 0	0.043 5	76.27
4	120	1	8	3	6.5	51.97	2.170 6	1.274 3	0.896 3	0.057 2	73.27
5	120	2	12	1	10	55.03	1.823 4	1.474 3	0.349 1	0.039 2	85.67
6	120	3	4	2	9	52.24	1.375 1	1.141 1	0.234 0	0.024 8	78.56
7	140	1	12	2	6	52.04	2.036 3	1.455 1	0.581 2	0.070 9	74.64
8	140	2	4	3	5	48.40	1.587 7	1.243 3	0.344 4	0.008 5	75.88
9	140	3	8	1	4	44.85	1.823 4	1.254 3	0.569 1	0.008 5	71.57
K <sub>1</sub>	222.14	219.25	225.79	228.58							
K <sub>2</sub>	237.51	236.08	219.37	227.73							
K <sub>3</sub>	222.09	226.40	236.58	225.42							
R	15.42	16.83	17.22	3.16							

表 4 方差分析结果

Tab 4 Result of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	52.645 7	2	26.32	29.52	<0.05
B	47.539 9	2	23.77	26.65	<0.05
C	50.461 0	2	25.23	28.29	<0.05
D(误差)	1.783 6	2	0.89		

注:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

Note:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

表 5 验证试验结果

Tab 5 Results of verification test

试验号	外观性状得分	浸出物含量, %	总蒽醌含量, %	游离蒽醌含量, %	结合蒽醌含量, %	番泻苷 A+番泻苷 B 含量, %	综合评分
1	10	55.95	2.047 4	1.444 5	0.602 9	0.043 1	84.65
2	10	57.95	2.009 9	1.488 7	0.521 2	0.044 3	86.69
3	10	53.81	2.153 1	1.402 1	0.751 0	0.040 3	83.64

## 2.9 中试试验

取 500 g 大黄按优化的工艺进行中试试验,由于工艺参数放大,将煨制时间增加至 2.5 h。结果,总蒽醌含量均大于 1.5%、游离蒽醌含量均大于 0.5%,符合《中国药典》要求<sup>[2]</sup>,综合评分均值为 85.06,且各指标的 RSD 均小于 2.5% ( $n=3$ ),表明优化的工艺能模拟工业化生产,详见表 6。

表 6 中试试验结果

Tab 6 Results of pilot test

试验号	外观性状得分	浸出物含量, %	总蒽醌含量, %	游离蒽醌含量, %	结合蒽醌含量, %	番泻苷 A+番泻苷 B 含量, %	综合评分
1	10	54.72	2.121 5	1.596 7	0.524 8	0.053 1	87.15
2	10	56.32	2.313 9	1.380 8	0.933 1	0.045 1	84.91
3	10	58.17	2.121 6	1.230 5	0.891 1	0.027 3	83.12

## 3 讨论

在药材炮制工艺中,辅料及其用量、炮制时间、炮制温度是最重要的 3 个因素,因此在煨大黄的试验中,在已选定桑皮纸的情况下,确定用纸量、煨制时间、煨制温度

为正交试验因素。在笔者进行正式试验前进行的3因素水平选择的预试验中,发现完全能包裹住饮片的用纸量最低为4 g,因此选择了4、8、12 g 3个用纸量水平。另查找相关文献<sup>[7]</sup>并结合实际,选定了煨制温度和时间的3个水平。

煨法是中药炮制中历史悠久的方法之一,并且一直沿用至今。目前,各地的《炮制规范》中都叙述了煨法的操作过程<sup>[8-10]</sup>,但没有煨制大黄的记载,甚至有些古方剂中的煨大黄也被改成了酒大黄。煨大黄在古代的应用普遍,记载煨制大黄的古籍多达10余部,如“去粗皮酒浸二三时,纸裹火煨”(元·《瑞竹》)“醋浸湿纸裹煨过切”(元·《宝鉴》、明·《准绳》)“小便浸七日,日一易,以湿纸煨切焙”(宋·《苏沈》)等<sup>[4]</sup>。其中,对大黄煨制的目的也有论述,如“大黄恐寒则损胃气,须煨”(元·《汤液》)“苦寒酒煨引苦性上行至巅,驱热而下以为使也”(明·《奇效》)。煨大黄在古方中的应用有三黄泻心汤(治积热蕴隆三焦,大小便秘)、大黄左经汤(治四气流注足阳明经,两脚赤肿,痛不可行,大小便秘,恶闻食臭,喘满自汗<sup>[11]</sup>)、泻青丸(治肝热抽搐,脉洪大而实)、香瓜丸(治遍身汗出)和三黄丸(治诸热<sup>[12]</sup>)等,作用均为清热解毒、泻下通便。可见,本试验对煨大黄的工艺开展研究,可为大黄这一应用历史悠久的炮制品的挖掘利用奠定基础。

传统的质量评价指标——外观性状是中药经历代炮制后经验总结,是单一化学成分或化学部位不能替代的评价标准,因此本研究选其作为正交试验的主要评价指标之一,权重系数设为20%;蒽醌类成分是大黄的主要有效成分之一,具有抗菌、抗炎、诱导肿瘤细胞凋亡、改善学习记忆能力、防护肝损伤等药理作用<sup>[13]</sup>,故将总蒽醌含量、游离蒽醌含量的权重系数均设为20%。从煨大黄所载经方的适应病症推断,煨制大黄大多是为了缓和药性以适合小儿、产妇等用药或其他<sup>[12,14]</sup>,再有现代药理学研究早已确认,大黄的致泻成分为结合蒽醌和番泻苷类化合物,游离蒽醌基本无致泻作用<sup>[15]</sup>,可以推断煨制大黄的用药目的中有降低结合蒽醌含量以缓和泻下的作用,故将结合蒽醌含量作为考察指标,一方面结合蒽醌含量是考察大黄炮制品的一个重要指标,是大黄峻泻作用的主要成分,煨大黄是大黄的其中一种炮制品,主要目的是缓和药性,希望煨制后其含量降低;另一方面总蒽醌含量和游离蒽醌含量为越高越好,且不一定是总蒽醌含量和游离蒽醌含量越高,结合蒽醌含量就越低,因此将结合蒽醌含量作为考察指标之一。大黄来源有多种,产地也各有不同<sup>[16]</sup>,致泻成分番泻苷A与番泻苷B含量差异会很大,即使在本试验的样品中二者含量很少,也应将其设为考察指标之一。从表3中可以看出,大

黄煨制时,随着时间的增加,结合蒽醌、番泻苷A+番泻苷B含量逐渐减少,两者的变化在一定范围内可以表明煨制大黄的程度,故将结合蒽醌含量与番泻苷A+番泻苷B含量的权重系数设为20%,分别为10%,并以含量最低者为100分。评分时以各指标最优值为参照,将数据归一化,再通过不同的权重予以评价,最后结果表明优化的工艺参数经过验证具有可行性和稳定性。

## 参考文献

- [1] 傅兴圣,陈菲,刘训红,等.大黄化学成分与药理作用研究新进展[J].中国新药杂志,2011,20(16):1534-1538.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:23-24.
- [3] 王孝涛.历代中药炮制法汇典(古代部分)[M].南昌:江西科学技术出版社,1998:5-8.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:202.
- [5] 李勉,丁艳霞,詹传红. HPLC法测定不同产地大黄中番泻苷A和番泻苷B的含量[J].河南大学学报(医学版),2013,32(2):105-108.
- [6] 孙佩,李敏,杨小多,等. HPLC法测定大黄药材和饮片中番泻苷A和番泻苷B的含量[J].成都中医药大学学报,2008,31(3):51-53.
- [7] 姜溱津子,张旭,贾天柱.正交试验优选麸煨木香的炮制工艺[J].中国药房,2010,21(43):4071-4073.
- [8] 北京市食品药品监督管理局.北京市中药饮片炮制规范:上册[S].2008年版.北京:中国医药科技出版社,2008:附录3.
- [9] 四川省食品药品监督管理局.四川省中药饮片炮制规范[S].2015年版.成都:四川科学技术出版社,2015:515.
- [10] 浙江省食品药品监督管理局.浙江省中药饮片炮制规范[S].2016年版.北京:中国医药科技出版社,2016:附录5.
- [11] 万全(密斋).万氏家传保命歌括[M].武汉:湖北科学技术出版社,1986:177,235.
- [12] 钱乙.小儿药证直诀[M].北京:中国医药科技出版社,1998:108,126,170.
- [13] 熊兴富.中药大黄主要有效成分药理学研究进展[J].中医临床研究,2014,6(10):143-146.
- [14] 李时珍.金陵本《本草纲目》新校正:上册[M].上海:上海科学技术出版社,2010:729.
- [15] 黄娟,张庆莲,皮凤娟,等.大黄的药理作用研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(3):282-284.
- [16] 王岩,宋良科,王小宁,等.大黄种质考证与资源分布[J].中国药房,2013,24(11):1040-1043.

(收稿日期:2017-06-15 修回日期:2017-08-05)

(编辑:刘萍)