

酒制黄连的研究进展^Δ

郭玲燕^{1*}, 魏永利², 吴芳¹, 辛义周^{2#} (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3164-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.28

摘要 目的:为酒制黄连饮片的炮制工艺优化及临床合理用药提供参考依据。方法:以“黄连炮制”“酒制黄连”“炮制工艺”“化学成分”“药理作用”“临床应用”“Rhizoma coptidis processing”“Wine Rhizoma coptidis”“Processing technology”“Chemical composition”“Pharmacological action”“Clinical application”等作为关键词,在中国知网、维普、PubMed等数据库中组合查询2002—2018年发表的相关文献,对酒制黄连炮制工艺及质量标准研究,酒制对其化学成分、药理活性及药动学参数的影响以及临床应用等方面进行综述。结果:共检索到相关文献326篇,其中有效文献52篇。酒制黄连的炮制方法有多种,包括酒炙法、酒蒸法、酒焖烘法、酒焖微波法等。黄连经酒制后部分生物碱含量有小幅度增加,这可能与黄酒增加了生物碱的溶出率有关。黄连经酒制后,抗菌、镇静催眠以及治疗糖尿病、上焦病证等方面的作用均有所增强;其生物碱在体内的吸收时间有所延长,组织分布也发生了一定的变化。酒制黄连在临床应用广泛,且在胃炎、胃溃疡、急性肺出血、高血压及糖尿病等病症中的治疗效果强于黄连生品;酒制黄连还可以用于治疗心火旺盛、失眠多梦、高血压头痛、妊娠子烦等。结论:目前,对酒制黄连的研究较为缺乏,研究基础较为薄弱,缺乏对其质量控制标准、药理作用及临床应用的相关研究;对酒制黄连工艺研究多集中于炒制,成分研究多集中于生物碱类,缺乏对其他酒制方法和其他成分的研究。今后应对酒制黄连质量控制、炮制工艺、化学成分及临床药理进行更深入的研究。

关键词 酒制黄连;炮制工艺;化学成分;药理作用;药动学;临床应用

黄连为毛茛科植物黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、三角叶黄连(*C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao)或云连(*C. teeta* Wall.)的干燥根茎^[1],最早记载于《神农本草经》^[2],

列为上品。其味苦、性寒,归心、脾、胃、胆、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒、兼除骨蒸的功效,临床主要应用于湿热痞满、心烦不寐、血热吐衄等症^[1]。

- [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [23] 赵云生, 万德光, 陈新, 等. 五环三萜皂苷生物合成与调控的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(2): 327-330.
- [24] 乔玮博. 重要三萜化合物关键合成基因的挖掘及其生物合成[D]. 北京: 中国科学院大学, 2018.
- [25] 吕寒, 刁超鹏, 陈剑, 等. 不同生长季节枇杷叶中三萜酸成分的含量变化[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2353-2355.
- [26] 李蕾蕾, 黄洁燕, 王海霞, 等. 气候及地理环境对枇杷叶质量的影响初探[J]. 中国药业, 2013, 22(22): 48-50.
- [27] 谭冰心, 黄仪有, 彭光天, 等. 不同产地枇杷叶粗提物抑制磷酸二酯酶4活性研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 769-772.
- [28] 朱诗塔, 周巧玲, 金萃, 等. 高效液相色谱法测定不同产地枇杷叶中的3种黄酮类成分[J]. 色谱, 2016, 34(10): 1011-1014.
- [29] 韩秀奇. 枇杷叶质量评价的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2011.
- [30] 汪世浩, 闫其朋, 周玉波. 枇杷叶及其炮制品中总三萜的含量分析[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(12): 22-23.
- [31] 周宁, 颜红. 枇杷叶不同炮制品中熊果酸含量的测定[J]. 广东药学, 2005, 15(3): 3-6.
- [32] 李冲冲, 龚苏晓, 许凌, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [33] PEREZ JJ. Amygdalin analogs for the treatment of psoriasis[J]. *Future Med Chem*, 2013, 5(7): 799-808.
- [34] 董林毅. 治咳川贝枇杷滴丸药效物质组学及作用机制的评价研究[D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [35] 鞠建华, 周亮, 林耕, 等. 枇杷叶中三萜酸类成分及其抗炎、镇咳活性研究[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(10): 752-757.
- [36] 张红茹, 孙琳. HPLC法测定枇杷叶中一种橙花叔醇苷的含量[J]. 天津药学, 2015, 27(3): 9-11.
- [37] 王立为, 刘新民, 余世春, 等. 枇杷叶抗炎和止咳作用研究[J]. 中草药, 2004, 35(2): 174-176.
- [38] 马哲龙, 吴增艳, 蒋福升, 等. 塘栖产枇杷叶的药材品质分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(30): 111-114.

Δ 基金项目: 山东省重点研发计划项目(No.2015GSF119033); 山东省中医药科技发展计划项目(No.2013-058)

* 硕士研究生。研究方向: 天然药物活性成分与质量控制。E-mail: 673127681@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 天然药物活性成分与质量控制。电话: 0531-68617216。E-mail: xyz01010101@163.com

(收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-09-15)

(编辑: 张元媛)

黄连的炮制方法多样、炮制品种繁杂。历史上有关黄连的炮制方法有20余种,包括炒焦、制炭、酒炒、酒蒸、姜炒、吴茱萸制、土炒、童便制、醋制、盐制、胆汁制等,其中酒制、姜制、吴茱萸制等炮制方法一直沿用至今,并收载于2015年版《中国药典》(一部)^[1]。《本草纲目》中记载“治本脏之火,则生用之;治上焦之火,则以酒炒;治中焦之火,则以姜汁炒……”^[2]。黄连生品有较强的苦寒之性,善于清心火、解毒;酒制黄连有“以热制寒”之功效,可缓和黄连生品的苦寒之性,借酒升提之性,引药上行,善清头目之火^[4-5];吴茱萸制可抑制黄连生品的苦寒之性,使其寒而不滞,以清气分湿热,散肝胆郁火^[6];姜制可降低黄连生品的苦寒败胃之偏性,增强其止呕作用^[7]。有研究表明,黄连经不同方法炮制后,其生物碱含量依次为:酒制黄连>醋制黄连>姜制黄连>吴茱萸制黄连>盐制黄连>胆汁制黄连>黄连生品。可见,酒制能增加黄连中主要生物碱类化学成分的溶出率,且优于其他炮制方法^[8]。鉴于此,笔者以酒制(以酒炮制,方法不限)黄连为研究对象,以“黄连炮制”“酒制黄连”“炮制工艺”“化学成分”“药理作用”“临床应用”“Rhizoma coptidis processing”“Wine Rhizoma coptidis”“Processing technology”“Chemical composition”“Pharmacological action”“Clinical application”等作为关键词,在中国知网、维普、PubMed等数据库中组合查询2002—2018年发表的相关文献。结果,共检索出相关文献326篇,其中有效文献52篇。现从酒制黄连炮制工艺及质量标准研究,酒制对其化学成分、药理活性及药动学参数的影响以及临床应用等方面进行总结,旨在为酒制黄连炮制工艺优化和临床合理用药提供理论依据。

1 酒制黄连饮片的炮制工艺及质量标准研究

1.1 炮制工艺研究

目前,酒制黄连的炮制大多采用传统的炮制工艺,缺乏详细的工艺参数,操作条件主要依赖于操作者主观感觉,存在较多不稳定因素,易导致酒制黄连饮片质量不一、稳定性差,可能对临床疗效产生较大影响。因此,对黄连进行现代炮制工艺研究、细化工艺参数,显得尤为重要。

万丹等^[9]采用Box-Behnken设计-效应面法,以4种生物碱的含量总和、乙醇浸膏得率以及炮制品外观性状作为评价指标,分别考察了不同黄酒用量、闷润时间、炒制时间和炒制温度对酒制黄连饮片质量的影响,最终确定料液比1:12(g/g)、闷润75 min、100℃下炒7 min为酒制黄连的最佳炮制工艺。郑彧等^[10]以微波辅助的方法炮制酒制黄连,通过正交试验优选出酒制黄连的最佳工艺为:取净生黄连片适量,用30%黄酒拌匀,闷润2 h后,在70%微波强度(微波输出功率:800 W,额定微波频率:

2 450 MHz)下加热1 min。康大力等^[11]以黄酒量、炮制温度、炮制时间为考察因素,以高效液相色谱(HPLC)指纹图谱峰面积变化为成分指标,以酒制黄连对金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等的抑菌作用为药效指标,最终确定酒制黄连的最佳炮制工艺为:取黄连饮片适量,加12.5%黄酒闷润,待黄酒被吸尽后,置120℃烘箱中烘制30 min,取出,放凉。范刚等^[12]以3种生物碱(盐酸非洲防己碱、盐酸小檗碱、盐酸表小檗碱)的总含量为评价指标,以黄酒用量、闷润时间和炮制时间为考察因素,筛选出酒蒸黄连的最佳炮制工艺为:黄酒加入量20%,闷润2 h,蒸8 h。

可见,酒制黄连的炮制方法有多种,包括酒炙法、酒蒸法、酒焖烘法、酒焖微波法等。通过对酒制黄连炮制工艺的优化研究发现,酒制黄连的质量主要受黄酒加入量、炮制时间和炮制温度的影响,因此在炮制过程中应对上述因素严加控制以减少对临床疗效的影响。此外,在筛选酒制黄连最优炮制工艺时,评价指标不同,筛选出的最优炮制工艺条件也会有所差异。

1.2 质量标准研究

有研究参考药典对酒制黄连饮片进行水分、总灰分及醇溶性浸出物的测定,并以HPLC法测定酒制黄连饮片中的生物碱含量,最终拟定其质量标准为:水分不得超过10%,总灰分不得超过3.5%,醇溶性浸出物不得少于15%;小檗碱含量(以盐酸小檗碱计)不得低于5.0%,表小檗碱、黄连碱和巴马汀的总含量不得低于3.3%^[13-14]。

2 酒制对黄连化学成分的影响

2.1 黄连的主要化学成分

黄连的主要化学成分为生物碱类,包括黄连碱、药根碱、巴马汀、表小檗碱和小檗碱等,上述几种生物碱共占其生物碱总含量的70%~80%^[15-17]。李志峰等^[18]利用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱和HPLC法首次从黄连95%乙醇提取液中分离得到*N*-顺式阿魏酰基酰胺、唐松草林碱、(S)-2-吡咯烷酸-5-甲酸乙酯、5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯、开环异落叶松脂醇等多种成分。除此之外,黄连中还含有木脂素类、挥发油类、黄酮类、甾体类等非生物碱类成分以及铜、锌等微量元素^[19-20]。陈亮等^[21]对黄连中非生物碱类成分进行了提取分离,结果得到7种木脂素类、3种苯丙素类、2种黄酮类、1种羧酸类共13种化合物,其中Z-咖啡酸硬脂醇酯、鼠李素、汉黄芩素、香草酸等成分为首次从黄连中分离得到。

2.2 黄连酒制前后化学成分的变化

黄连经过酒制后,化学成分发生了一定的变化。钟凌云等^[22]采用薄层色谱法(TLC)、紫外分光光度法及HPLC法对黄连酒制前后盐酸小檗碱、盐酸药根碱、盐酸巴马汀等3种成分进行了定量测定,结果生黄连中上述

3种生物碱的含量分别为6.23%、0.48%、1.60%，酒制黄连中则分别为6.86%、0.49%、1.84%。白而力^[23]测定了黄连经过不同辅料(姜、吴茱萸、黄酒、醋和胆汁)炮制后以上3种生物碱的含量。上述两项研究结果表明，酒制后黄连总生物碱的含量较生品均有所增加，但增加幅度较小；其中，盐酸小檗碱含量增加较为显著，盐酸巴马汀含量增加幅度较小，盐酸药根碱的含量变化更小；黄连不同炮制品总生物碱含量略高于生品，表明炮制过程对化学成分有一定的影响，但不同辅料炮制对黄连生物碱类成分影响不大。由此推断，黄连中生物碱含量的增加可能与炮制溶剂提高了生物碱的溶出率有关。张帅等^[24]采用HPLC法对生黄连、酒制黄连、姜黄连、吴茱萸制黄连中盐酸药根碱、盐酸黄连碱、盐酸表小檗碱、盐酸小檗碱和盐酸巴马汀等5种生物碱的含量进行比较分析，结果表明，生黄连及其3种炮制品中5种生物碱含量或增或减，差异较大，但总生物碱含量均在11.33%~11.64%之间，变化不明显。

沈晓庆等^[25]采用HPLC法测定了黄连直接烘干品、12.5%酒润烘干品、60%酒润烘干品以及胆汁润烘干品在不同温度下生物碱(盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱)含量的变化，以此来探讨炮制温度对黄连不同炮制品中生物碱含量的影响。结果表明，黄连不同炮制品中4种生物碱成分随温度的升高呈下降趋势，在黄连直接烘干品中的下降幅度最大；120℃和140℃时，12.5%酒润烘干品中生物碱含量总体最高；160℃和180℃时，60%酒润烘干品中生物碱含量总体最高；酒润烘干品中生物碱含量高于胆汁润烘干品。

张兴德等^[26]采用静态顶空-气相色谱-质谱法比较了黄连经酒炒、酒蒸、清炒、清蒸等方法炮制前后化学成分的变化，发现黄连经不同方法炮制后，三甲胺、乙醇、乙甲基吡嗪、糠醇和乙酸等5种挥发性成分变化显著，其中酒炒品、酒蒸品以及清炒品均含有乙醇，且清炒品中乙醇含量低于酒炒品、酒蒸品。由此推断，黄连经不同方法炮制后，可使其挥发性小分子发生变化。此外，酒制黄连中锰、锌、钙的含量较生品高，说明酒制能增加黄连中微量元素的含量^[27]。

上述研究表明，黄连经炮制后，其中部分生物碱成分含量有小幅增减，总生物碱含量变化不大；此外，黄连酒制可能会使其挥发性小分子含量发生变化，并增加其微量元素的含量。

3 酒制对黄连药理活性的影响

3.1 黄连的药理活性

黄连药理活性广泛，具有抗菌、抗病毒、抗寄生虫、抗心律失常、抗心肌缺血、保护脑损伤、降血压、降血脂、增强免疫力、抗癌等多种作用^[28-32]。此外，Zan Y等^[33]研

究发现，黄连中的盐酸小檗碱能改善糖尿病神经病变并能缓解糖尿病引起的疼痛；Liu YM等^[34]报道了小檗碱能通过产生类似抗抑郁药的作用从而抑制核因子 κ B(NF- κ B)信号转导，从而减轻慢性应激抑郁模型小鼠的抑郁症状；Cui H等^[35]的研究表明，黄连中的盐酸小檗碱还可通过调控调节性T细胞/辅助性T细胞Th17(Treg/Th17)的平衡以治疗溃疡性结肠炎^[35]。

3.2 酒制对黄连药理活性的影响

黄连生品及酒制品对福氏痢疾杆菌、宋内痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌的抑制作用较强，而对伤寒杆菌、副伤寒杆菌的抑制作用较弱。王军红^[36]通过体外抑菌试验发现，酒制黄连对金黄色葡萄球菌及白色葡萄球菌的抑制作用最强，抑菌效果优于生品及其他炮制品。此外有研究表明，酒制黄连对沙门氏菌、链球菌以及大肠杆菌也有较强的抑制作用，分别是生黄连的2.4、4.4倍^[37-38]。寇俊萍等^[39]分别比较了处方中含有生黄连和酒制黄连的交泰丸的镇静催眠活性，发现在抑制小鼠自发活动、缩短阈剂量戊巴比妥钠诱导小鼠入睡潜伏期和延长其睡眠时间方面，后者活性均强于前者，说明黄连酒制后能增强交泰丸的镇静催眠作用。李佳川^[40]研究发现，酒蒸黄连能明显降低糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)，改善其胰岛素耐受量异常；能显著提高胰岛素抵抗3T3-L1脂肪细胞模型的葡萄糖利用率，缓解细胞的凋亡和损伤，说明黄连酒蒸后其糖尿病治疗作用有所增强。王亚等^[41]研究发现，酒制黄连能使链球菌性肺炎模型大鼠的白细胞和中性粒细胞水平降低，缓解其血管充血以及肺支气管和肺泡内的炎性渗出，减轻口腔溃疡模型大鼠黏膜组织的炎症程度和组织坏死情况；与生黄连相比，酒制黄连能够降低对 Ca^{2+} -三磷酸腺苷(ATP)以及琥珀酸脱氢酶(SDH)活性的抑制作用($P < 0.05$)，但对 Na^{+} - K^{+} -ATP酶活性无明显影响($P > 0.05$)，说明黄连经酒制后能增强对上焦病证的治疗作用，减轻对体内能量代谢酶的活性抑制，即黄连酒制能抑制生品的苦寒之性，引药上行，善清上焦之热。

可见，黄连酒制后其抗菌、镇静催眠以及治疗糖尿病、上焦病证等方面的作用均有所增强。

4 酒制对黄连药动学参数的影响

王凌等^[42]采用外翻肠囊法探讨黄连生品及不同炮制品对生物碱吸收机制的影响。结果发现，酒制黄连的吸收速率常数(K_a)和表观渗透系数(P_{app})最高，说明黄连经过酒制后能提高盐酸小檗碱被肠吸收的速率和吸收程度，提高其生物利用度，促进盐酸小檗碱药效的发挥。有学者对黄连生品及其炮制品的药动学和组织分布特征进行了研究，发现小鼠灌胃酒制黄连后， t_{max} 显著缩短， c_{max} 明显增大，说明酒制能促进黄连中盐酸小檗碱

的吸收;组织分布研究结果显示,随代谢时间的延长,与黄连生品组比较,酒制黄连组大鼠胃、小肠和大肠中盐酸巴马汀和盐酸小檗碱的含量均显著降低,而在心、肝、脾、肺、肾中的含量则显著增加,提示黄连酒制后能延长生物碱在体内的吸收时间^[43-45]。

5 酒制黄连的临床应用

酒制黄连善清上焦之火,多用于目赤肿痛、口舌生疮、胃失和降、湿热中阻引起的恶心、呕吐等症。临床上酒制黄连可单用浸汁点眼,也可与栀子、菊花、龙胆草等清肝明目药同用^[46]。黄连与黄芩、大黄配伍使用,被称为“三黄泻心汤”,将3种药物酒制后,借酒升提之性,引药上行,善清上焦之热,可使黄连在胃炎、胃溃疡、急性肺出血、高血压及糖尿病等方面的治疗效果有所增强^[47-48]。在朱砂安神丸中,酒制黄连与朱砂、生地黄、当归同用,可镇静养血、清心安神,用于治疗心火旺盛、心悸不眠、失眠多梦等症^[49]。酒制黄连还可联合非洛地平缓释片用于治疗高血压头痛,效果显著^[50]。酒制黄连不仅能清上焦之火,还有厚肠胃之功效,据《增补万病回春》记载,“去须生用,泻心清热,酒炒厚肠胃,姜制止呕吐”^[51]。酒制黄连亦有治疗妊娠子烦等功效,据《妇人良方》中记载:“治妊娠子烦,口干不得卧:黄连去须,为细末,每服一钱,粥饮调下,或酒蒸黄连丸,亦妙”^[52]。此外,酒蒸黄连还能明显改善机体糖脂代谢异常,保护胰岛B细胞,改善胰岛素抵抗,治疗糖尿病效果良好,适用于临床各期糖尿病患者^[40]。

可见,酒制黄连在临床应用广泛,酒制后增强了黄连在胃炎、胃溃疡、急性肺出血、高血压及糖尿病等病症中的治疗效果,还可以用于治疗心火旺盛、失眠多梦、高血压头痛、妊娠子烦等。

6 结语

酒制黄连是黄连不同炮制品种中沿用至今并应用广泛的炮制品。目前,酒制黄连的各项研究尚存在不足之处,例如质量评价标准不够完善,质量控制指标不够全面;酒制工艺研究多集中于炒制,且缺乏明确的炮制工艺参数;关于酒制对化学成分影响的研究主要集中在生物碱类成分上,而对其他化学成分(如微量元素、木脂素等)的研究较少;此外,对药理学方面的研究主要集中于抗菌活性上,对其他药理作用(如降血压、抗肿瘤等)的研究较少;黄连的临床应用较多,但酒制黄连在临床应用中的相关研究还较少。

中药的质量控制是中医药研究的热门话题,是中药现代化必须面临的难点。今后的研究可对炮制用酒的种类进行化学及药理学验证以确定更优的炮制工艺;或深入探究黄连经微波辅助炮制和烘制后产生的新的化学成分,如小檗红碱等^[10]是否对酒制黄连饮片的质量及

药理药效产生影响;或对黄连酒制前后化学成分变化的规律及转化机制进行研究,进一步阐明酒制对黄连药效物质基础的影响;以及对黄连的其他药理作用,如降压、降血糖及抗心律失常等进行酒制前后的对比研究;除此之外,还可以对酒制黄连的药动学、药效学等方面进行深入研究,建立谱效相关的酒制黄连质量控制新模式,以保证炮制品的质量。

参考文献

- [1] 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,2015:303-305.
- [2] 马继兴.神农本草经辑注[M].北京:人民卫生出版社,1995:25.
- [3] 李时珍.本草纲目张氏味古斋刻本:卷十三草之二山草下[M].北京:人民卫生出版社,1957:761.
- [4] 马传江,王信,辛义周,等.中药传统炮制理论的现代研究概述[J].中草药,2018,49(3):512-520.
- [5] 邓飞.炮制对中药化学成分及药性的影响[J].实用中医药杂志,2017,33(3):312-315.
- [6] 杨伟鹏,王怡薇,王彦礼,等.吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响[J].中国中医药信息杂志,2013,20(8):42-44,47.
- [7] 王婷婷,钟凌云.姜制黄连炮制近年来研究进展[J].时珍国医国药,2016,27(2):427-429.
- [8] 张丽.中药炮制学[M].北京:高等教育出版社,2016:166-167.
- [9] 万丹,张水寒,肖娟,等. Box-Behnken 设计-效应面法优选酒黄连炮制工艺[J].药物评价研究,2014,37(4):341-345.
- [10] 郑彧,降雪,郭忠成,等.正交试验优选酒黄连微波炮制工艺[J].中国药房,2012,23(31):2908-2911.
- [11] 康大力,朱翠霞,张洪利,等.多指标正交试验优化酒黄连炮制工艺[J].中药材,2009,32(5):685-687.
- [12] 范刚,郑海杰,赖先荣,等.基于改善胰岛素抵抗活性和有效成分含量的酒蒸黄连炮制工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):5-8.
- [13] 王欣,武小赞,李铁钢,等.黄连及其炮制品水分灰分和浸出物的测定[J].时珍国医国药,2010,21(10):2498-2500.
- [14] 孙佳彬,范润勇,纪艳玲,等.高压酒蒸黄连质量标准研究[J].亚太传统医药,2018,14(9):38-40.
- [15] MENG FC, WU ZF, YIN ZQ, et al. Coptidis rhizoma and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity[J]. Chin Med, 2018. DOI: 10.1186/s13020-018-0171-3.
- [16] 潘正,高运玲,江生,等. HPLC法同时测定云连药材中6种生物碱的含量[J].中国药房,2017,28(24):3408-3411.
- [17] 王欣,武小赞,黄彦珺,等.黄连中原小檗型生物碱的分离

- 与鉴定[J].中国药房,2012,23(23):2149-2151.
- [18] 李志峰,王琦,冯育林,等.黄连的化学成分研究[J].中草药,2012,43(7):1273-1275.
- [19] 魏雅蕾.黄连的化学成分、药理作用及作用机制研究进展[C]//中华中医药学会.中华中医药学会中药化学分会第九届学术年会论文集:第1册,2014:8.
- [20] HUANG P, QIAN X, LI J, et al. Simultaneous determination of 11 alkaloids in crude and wine-processed *Rhizoma coptidis* by HPLC-PAD[J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(1):73-78.
- [21] 陈亮,王磊,张庆文,等.黄连非生物碱类化学成分研究[J].中国中药杂志,2012,37(9):1241-1244.
- [22] 钟凌云,杨金梅,龚千锋,等.不同辅料炮制对黄连生物碱类成分的影响[J].中药材,2010,33(2):195-198.
- [23] 白而力.不同辅料炮制对黄连生物碱类成分含量的影响[J].亚太传统医药,2016,12(13):38-39.
- [24] 张帅,赵宏冰,何芳,等.不同炮制方法对黄连5种生物碱含量的影响研究[J].中国药师,2013,16(1):19-21.
- [25] 沈晓庆,杨彦华,张凡,等.温度对黄连不同炮制品中生物碱的影响研究[J].中成药,2012,34(11):2174-2178.
- [26] 张兴德,臧文怡,于生,等.基于静态顶空-气相色谱-质谱分析黄连酒制前后的化学成分[C]//2014年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议论文集,2014:13.
- [27] 梅静.黄连饮片的炮制工艺及质量控制研究[D].武汉:湖北中医学院,2008.
- [28] 王利红,唐文照,辛义周.黄连中生物碱成分及药理作用研究进展[J].山东中医药大学学报,2015,39(4):389-392.
- [29] WANG N, TAN HY, LI L, et al. Berberine and *Coptidis Rhizoma* as potential anticancer agents: recent updates and future perspectives[J]. *J Ethnopharm*, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.028.
- [30] 代国友,潘晓鸥,罗红霞.黄连的药理研究进展[J].中国药房,2004,15(11):54-56.
- [31] CHAI FN, MA WY, ZHANG J, et al. Coptisine from *Rhizoma coptidis* exerts an anti-cancer effect on hepatocellular carcinoma by up-regulating miR-122[J]. *Bio Pharm*, 2018. DOI:10.1016/j.biopha.2018.04.052.
- [32] 吴柯,周岐新.黄连抗肿瘤作用研究进展[J].中国药房,2007,18(3):226-229.
- [33] ZAN Y, KUAI CX, QIU ZX. Berberine ameliorates diabetic neuropathy: TRPV1 modulation by PKC pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(8):1709-1723.
- [34] LIU YM, NIU L, WANG LL, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 220-227.
- [35] CUI H, CAI Y, WANG L, et al. Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat Ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon[J]. *Frontiers Pharmacol*, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00571.
- [36] 王军红.炮制对黄连体外抑菌效果的观察[J].中国医药指南,2013,11(23):61.
- [37] 栗珍.黄连的不同炮制方法对不同微生物抑菌效果的影响[J].生物技术世界,2014,8(12):151-153.
- [38] 黄梅,于千惠,谭玲玲,等.12种中药免煎颗粒剂体外抑菌活性研究[J].时珍国医国药,2017,28(7):1617-1619.
- [39] 寇俊萍,吴彦,王清正,等.生黄连或酒制黄连对交泰丸镇静催眠作用的影响[J].中药药理与临床,2007,23(5):15-17.
- [40] 李佳川.基于本草知识的酒蒸黄连“止消渴”系统研究[D].成都:成都中医药大学,2011.
- [41] 王亚,杨军辉,芮天奇,等.酒炙前后对上焦病症及肝脏能量代谢酶活性的影响[J].南京中医药大学学报,2014,30(4):335-339.
- [42] 王凌,王少明,庄捷,等.不同炮制方法对黄连主成分含量及肠吸收的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(2):165-169.
- [43] 刘峰.黄连生品及炮制品质量标准、药代动力学和组织分布研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [44] QIAN XC, ZHANG L, TAO Y, et al. Simultaneous determination of ten alkaloids of crude and wine-processed *Rhizoma coptidis* aqueous extracts in rat plasma by UH-PLC-ESI-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study[J]. *J Pharm Bio*, 2015. DOI: 10.1016/j.jpha.2014.11.049.
- [45] 卢芳,刘树民.黄连的药动学研究概况及未来研究思路[J].中国药房,2008,19(30):2396-2399.
- [46] 肖昉煜.黄连加工炮制与临床应用研究[J].亚太传统医药,2013,9(12):77-78.
- [47] 武海英.从火热病机论大黄黄连泻心汤在糖尿病中的应用[J].中医学报,2016,31(10):1491-1493,1499.
- [48] 宫庆东,张沁园,王洪海.大黄黄连泻心汤历史源流及古今应用[J].山东中医药大学学报,2014,38(1):5-7.
- [49] 梁敬坤.朱砂安神丸在治疗失眠中的临床应用[J].中医临床研究,2014,6(29):117-118.
- [50] 肖进.酒黄连联合非洛地平缓释片治疗高血压头痛随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(5):16-17.
- [51] 胡明姝.黄连不同炮制品的临床应用[J].中国处方药,2018,16(2):21-22.
- [52] 马清钧.临床实用中药学[M].南昌:江西科学技术出版社,2002:108.

(收稿日期:2019-04-23 修回日期:2019-09-23)

(编辑:孙冰)