

九牛造提取物与鞣花酸单体在大鼠体内药动学比较研究

张笑颜, 薛璇玑, 王兴斌, 张富鑫, 张新新, 郭增军^{*}(西安交通大学药学院, 陕西省中医药管理局“七药”资源及抗肿瘤重点实验室, 西安 710061)

摘要: 目的 考察大鼠灌胃九牛造提取物与鞣花酸单体后体内鞣花酸的药动学特征及差异。方法 SD 大鼠分别灌胃九牛造提取物 $3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 与鞣花酸单体 $205.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (含等量鞣花酸)后, 在不同时间点采集血浆, 通过 HPLC 测定鞣花酸的血液浓度, 应用 DAS 2.0 软件拟合大鼠体内鞣花酸的药动学模型, 计算药动学参数。结果 大鼠灌胃九牛造提取物后, 拟合得到以下药动学参数: $t_{\max}=0.25\text{ h}$; $C_{\max}=(1.32\pm0.30)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-t)}=(2.55\pm0.54)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}=(3.30\pm0.53)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $t_{1/2\beta}=(69.32\pm2.37)\text{h}$; 大鼠灌胃给予鞣花酸单体后, $t_{\max}=0.50\text{ h}$; $C_{\max}=(0.40\pm0.09)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-t)}=(1.30\pm0.25)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}=(1.81\pm0.23)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $t_{1/2\beta}=(8.16\pm1.18)\text{h}$ 。前者较后者达峰时间提前一半, 达峰浓度和血药浓度-时间曲线下面积分别提高约 3.30 和 1.46 倍, 末端消除半衰期延长约 8.49 倍。结论 鞣花酸化合物在提取物和单体 2 种不同给药情况下, 药动学行为存在明显差异。大鼠灌胃九牛造提取物后, 与口服鞣花酸单体相比, 鞣花酸化合物的生物利用度明显提高。

关键词: 九牛造提取物; 鞣花酸; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)10-1182-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.006

引用本文: 张笑颜, 薛璇玑, 王兴斌, 等. 九牛造提取物与鞣花酸单体在大鼠体内药动学比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1182-1186.

Comparative Study on the Pharmacokinetics of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. Extract and Ellagic Acid Monomer to Rats

ZHANG Xiaoyan, XUE Xuanji, WANG Xingbin, ZHANG Fuxin, ZHANG Xinxin, GUO Zengjun^{*}(School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Key Laboratory of "Qiyao" Resources and Anti-tumor Activities, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetic characteristics and differences of ellagic acid in rats after oral administration of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract and ellagic acid monomer. **METHODS** SD rats were intragastrically administered with $3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract and $205.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of ellagic acid monomer(containing an equal amount of ellagic acid). Plasma was collected at different time points and determined by HPLC. The pharmacokinetics of ellagic acid was applied to the blood concentration of ellagic acid by DAS 2.0 software. The pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** After the rats were given the *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract, the following pharmacokinetic parameters were obtained: $t_{\max}=0.25\text{ h}$; $C_{\max}=(1.32\pm0.30)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-t)}=(2.55\pm0.54)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}=(3.30\pm0.53)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $t_{1/2\beta}=(69.32\pm2.37)\text{h}$. However, the rats were given the ellagic acid monomer, the following pharmacokinetic parameters were obtained: $t_{\max}=0.50\text{ h}$; $C_{\max}=(0.40\pm0.09)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-t)}=(1.30\pm0.25)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}=(1.81\pm0.23)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; $t_{1/2\beta}=(8.16\pm1.18)\text{h}$. The former was half the peak time of the latter, and the peak concentration and area under the curve is increased by about 3.30 and 1.46 times, respectively, and the half-life was extended by about 8.49 times. **CONCLUSION** There are significant differences in pharmacokinetic behavior between ellagic acid compounds in the two different administrations of extracts and monomers. After the rats were given the *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract, compared with the oral ellagic acid monomer, the bioavailability of ellagic acid compounds is significantly improved.

KEYWORDS: *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz extract; ellagic acid; pharmacokinetic

九牛造, 别名九牛七、五朵云、翻天印, 原植物为大戟科湖北大戟 *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz., 多以根入药, 有消痰、逐水、攻积

之功效, 陕西民间将其用于治疗肝硬化腹水、瘀血作痛、腹胀便秘等疾病^[1]。本课题组前期对其化学成分进行研究, 发现存在鞣花鞣质类成分, 其

基金项目: 中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社〔2017〕66号); 中医药公共卫生服务补助资金第四次全国中药资源普查项目(财社〔2018〕43号)

作者简介: 张笑颜, 女, 硕士生 Tel: 18092345488 E-mail: ddala12138121@163.com ***通信作者:** 郭增军, 男, 博士, 教授 Tel: (029)82655133 E-mail: guozj@mail.xjtu.edu.cn

中鞣花酸含量较多。近年来,鞣花酸因其抗氧化、抗炎、促分化、调节雌激素分泌、抗肿瘤等生理活性,在药物及保健品研发领域引起广泛关注^[2];但其口服吸收差、生物利用度低的特点限制了其新药研发的进程。目前对鞣花酸药动学的研究多为口服鞣花酸单体和石榴提取物^[3-6],但对于二者的对比研究较少,尚无定量数据参考。近年来,受中医“整体观”学说启发,对中药成分相互作用的研究较多^[7-10],本课题组考察九牛造中鞣花酸的药动学行为与其他共存成分的关系,从物质基础层面提出可有效增强鞣花酸生物利用度的方法。

本实验通过口服给予健康大鼠九牛造提取物及鞣花酸单体,建立分析方法测定鞣花酸的血液浓度,从而比较其药动学参数,为进一步开发九牛造及鞣花酸药物提供参考。

1 材料

KQ3200B 超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);台式高速冷冻型微量离心机(美国赛洛捷克公司);MX-S 可调式混匀仪(美国赛洛捷克公司);MTN-2800W 型氮吹浓缩装置(天津奥特赛恩斯仪器公司);AE240 电子分析天平(梅特勒-托利多公司);LC-310 高效液相色谱仪(江苏天瑞仪器股份有限公司);Sepax C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm, 苏州赛分科技有限公司)。

九牛造药材购自陕西省太白县,经西安交通大学药学院郭增军教授鉴定为湖北大戟 *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. 的根;鞣花酸对照品(宝鸡市辰光生物科技有限公司,批号:HE230830198;纯度≥98%);甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸、磷酸二氢钾为分析纯,超纯水自制。

清洁级♂SD大鼠,共12只,体质量(250±20)g,购自西安交通大学动物实验中心,生产许可证号:SCXK(陕)2018-001。

2 方法

2.1 九牛造提取物的制备

取九牛造药材(粗粉)50 g,按1:10的料液比,用丙酮40℃超声处理(功率220 W,频率50 kHz)1 h,过滤,滤液减压浓缩至稠膏状,减压干燥,研细,过四号筛即得,4℃保存备用。

2.2 九牛造提取物中鞣花酸的含量测定

2.2.1 色谱条件 Sepax C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相0.3%磷酸-甲醇(60:40);流速0.8 mL·min⁻¹;柱温35℃;进样量20 μL;

检测波长254 nm。

2.2.2 对照品溶液的制备 取鞣花酸对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含50 μg鞣花酸的溶液。

2.2.3 标准曲线的绘制 分别精密吸取对照品溶液0.5, 1, 2, 4, 8 mL于10 mL量瓶中,加甲醇定容至刻度,稀释成浓度分别为2.5, 5, 10, 20, 40 μg·mL⁻¹的系列对照品溶液。每个浓度重复进样3次,按“2.2.1”项下色谱条件测定。以色谱峰面积为纵坐标(Y),鞣花酸浓度(μg·mL⁻¹)为横坐标(X),用加权最小二乘法进行回归计算,求得方程为 $Y=29\ 211X-15\ 915(r=1)$,表明鞣花酸在2.5~40 μg·mL⁻¹内线性关系良好。

2.2.4 样品测定 取九牛造提取物粉末适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含0.2 mg的溶液,0.22 μm滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液,注入液相色谱仪分析,按标准方程计算提取物中鞣花酸含量,得0.2 mg·mL⁻¹九牛造提取物中鞣花酸浓度为0.013 7 mg·mL⁻¹,即鞣花酸的质量分数为6.8%。

2.3 九牛造提取物与鞣花酸单体在大鼠体内药动学比较研究

2.3.1 血浆样品处理方法 取血浆样品100 μL,加50%磷酸溶液6 μL和1 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液35 μL,涡旋混匀2 min,加入100 μL甲醇和500 μL乙腈,涡旋混匀2 min,超声处理10 min,3 000 r·min⁻¹、4℃离心5 min,用200 μL乙腈洗沉淀1次,合并上清液并转移至1.5 mL离心管中,42℃氮吹挥干。残渣用100 μL甲醇溶解,涡旋2 min,超声处理5 min后,12 000 r·min⁻¹、4℃离心10 min,取上清液进样分析。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密吸取鞣花酸对照品溶液适量,分别加甲醇依次稀释成浓度为0.05, 0.35, 0.65, 0.95, 1.25, 1.55, 1.85 μg·mL⁻¹的对照品系列溶液。分别吸取上述对照品系列溶液100 μL氮气吹干后加100 μL空白血浆,按照“2.3.1”项下方法操作,进样分析。

2.3.3 准确性、精密度、提取回收率考察 按“2.3.1”项下方法制备含鞣花酸低(0.35 μg·mL⁻¹)、中(0.95 μg·mL⁻¹)、高(1.55 μg·mL⁻¹)3种不同浓度的血浆标准溶液作为鞣花酸质控样品。HPLC测定峰面积后换算为血药浓度,实测浓度和加入浓度的比值为准准确性,以同一天内连续5次测定的峰

面积计算日内精密度；以连续 5 日测得的峰面积计算日间精密度。另取与高、中、低 QC 样品浓度相等的对照品溶液，不进行样品处理直接进样分析，以血浆样品处理后的峰面积与相应浓度对照品溶液的峰面积比值计算提取回收率。

2.3.4 稳定性考察 考察质控样品处理后复溶溶液中分析物在室温放置 24 h、-20 ℃放置 2 周、-20 ℃反复冻融 3 次的稳定性，每个浓度平行 5 份。

2.3.5 动物给药、采血及样品处理 将 12 只健康♂SD 大鼠随机标记，分为 2 组，适应性饲养 1 周后开始实验，实验给药前，大鼠禁食不禁水 12 h。第一组灌胃给予九牛造提取物($3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)，第二组给予鞣花酸单体($205.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)，均用 0.5% CMC-Na 配制成混悬液，分别于给药后 5, 15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 h 乙醚麻醉后眼眶静脉丛采血约 0.5 mL，置于肝素钠抗凝预处理的离心管中，4 ℃下 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min，分离上层血浆，于 -80 ℃贮存至测定。每个样品取 100 μL ，按“2.3.1”项下方法操作处理样品。

3 结果

3.1 HPLC 分析

各样品的 HPLC 图结果见图 1。鞣花酸色谱峰保留时间为 14.72 min，峰形良好，无杂峰干扰，基线平稳，符合血浆生物样品分析方法^[11]的专属性要求。

3.2 血浆中鞣花酸标准曲线

以色谱峰峰面积为纵坐标(Y)，以鞣花酸浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标(X)，用加权最小二乘法进行回归计算，求得方程为 $Y=22\,549X-380.66(r=0.999\,2)$ 。结果表明，鞣花酸在 $0.05\sim 2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好，HPLC 定量下限为 $0.05\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}(S/N=10)$ 。

3.3 准确性、精密度与提取回收率

3 个质控浓度的准确性 $\geq 89.47\%$ ，日内精密度 $\text{RSD}\leq 5.23\%$ ，日间精密度 $\text{RSD}\leq 7.18\%$ ，提取回收率 $\geq 91.05\%$ ，结果表明，上述方法准确，回收率良好，精密度满足血浆生物样品分析方法^[11]的要求，可用于样品的测定。结果见表 1。

表 1 准确性、精密度及提取回收率考察结果($n=5$)

Tab. 1 Investigation results of accuracy, precision and extraction recovery rate($n=5$)

加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确性/ %	精密度 RSD/%		提取回收率/ ($\bar{x}\pm s$)%
		日内精密度	日间精密度	
0.35	89.47	5.23	7.18	97.87 $\pm$ 1.98
0.95	93.52	3.87	4.12	100.62 $\pm$ 4.44
1.55	94.72	4.99	5.64	91.05 $\pm$ 3.21

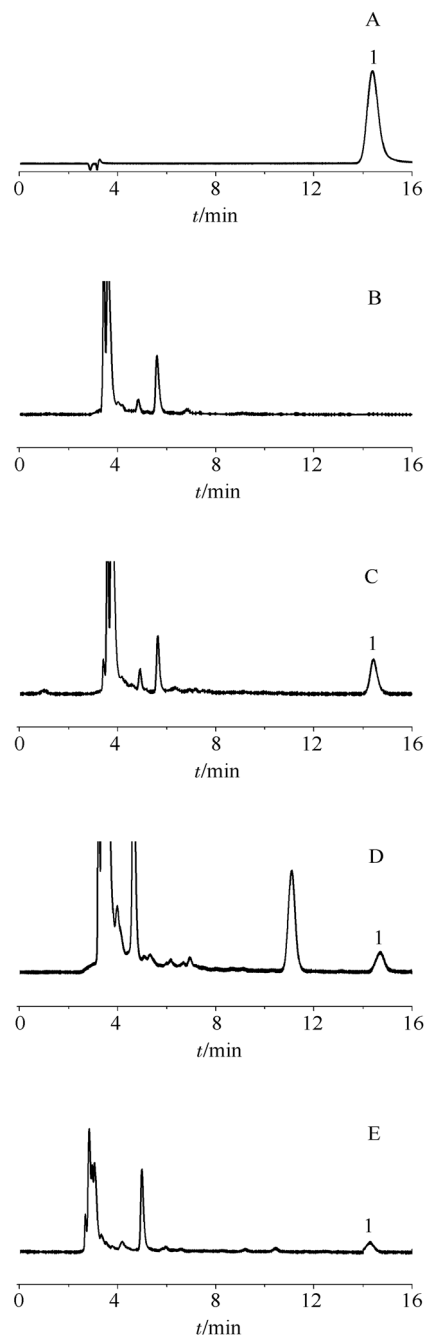


图 1 各样品高效液相色谱图

A-九牛造提取物；B-空白血浆；C-鞣花酸对照品混合空白血浆；D-大鼠口服九牛造提取物后血浆；E-大鼠口服鞣花酸单体后血浆；1-鞣花酸。

Fig. 1 Typical HPLC chromatograms of ellagic acid in samples

A-*Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract; B-blank plasma; C-blank plasma spiked with ellagic acid; D-plasma after oral administration of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract; E-plasma after oral administration of ellagic acid monomer; 1-ellagic acid.

3.4 稳定性考察

经处理后的血浆样品在室温放置 24 h 后 $\text{RSD}\leq 6.28\%$ ，-20 ℃反复冻融 3 次后的 $\text{RSD}\leq 5.02\%$ ，-20 ℃放置 2 周 $\text{RSD}\leq 6.78\%$ 。即以上 3 种条件均

不会对样品产生差异性影响。质控样品处理后在复溶溶液中的稳定性结果见表 2。

表 2 鞣花酸在血浆样品处理后复溶溶液中的稳定性($n=5$)
Tab. 2 Stability of ellagic acid in reconstituted solution of plasma sample($n=5$)

加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	室温放置 24 h		反复冻融 3 次		-20 °C 放置 2 周	
	准确性/%	RSD/%	准确性/%	RSD/%	准确性/%	RSD/%
0.35	93.55	5.45	88.21	5.02	91.23	4.62
0.95	90.87	6.28	92.54	2.31	89.76	6.78
1.55	94.78	2.49	87.58	3.47	94.24	6.23

3.5 药动学曲线

大鼠口服九牛造提取物及鞣花酸单体后，大鼠体内鞣花酸的血药浓度-时间曲线见图 2。

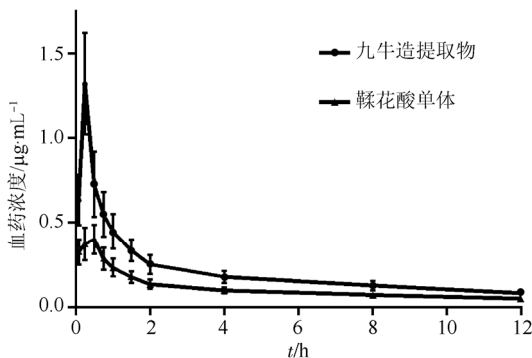


图 2 大鼠口服九牛造提取物及鞣花酸单体后鞣花酸在体内的血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Fig. 2 Mean plasma concentration-time profiles of ellagic acid in rats after oral administration of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract and ellagic acid monomer($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

通过 DAS 2.0 软件拟合药-时曲线，AIC 值判别法确定口服给予大鼠九牛造提取物及鞣花酸单体后鞣花酸的药动学行为均可描述为开放的二室模型。参数见表 3。

3.6 药动学曲线的拟合和药动学参数

通过 DAS 2.0 软件拟合药-时曲线，AIC 值判别法确定口服给予大鼠九牛造提取物及鞣花酸单体后鞣花酸的药动学行为均可描述为开放的二室模型。参数见表 3。

表 3 九牛造提取物及鞣花酸单体大鼠药动学参数
Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of *Euphorbia hylonoma* Hand-Mazz. extract and ellagic acid monomer to rats

参数	九牛造提取物	鞣花酸单体
$t_{\max}/\text{h}$	0.25	0.50
$C_{\max}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	1.32 ± 0.30	0.40 ± 0.09
$AUC_{(0-t)}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	2.55 ± 0.54	1.30 ± 0.25
$AUC_{(0-\infty)}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	3.30 ± 0.53	1.81 ± 0.23
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	69.32 ± 2.37	8.16 ± 1.18

4 讨论

本研究对九牛造提取物和鞣花酸单体在相同条件下进行对比研究，结果表明，鞣花酸化合物

在提取物和单体 2 种不同给药情况下，药动学行为存在明显差异。大鼠灌胃鞣花酸单体后在 30 min 后达到血药浓度峰值，随即逐渐消除，且在血液及组织中的浓度长期维持在较低水平，这与相关文献^[3]报道基本一致；♂大鼠灌胃九牛造提取物后，与口服等量鞣花酸单体相比，达峰时间 $t_{\max}$ 由 30 min 提前至 15 min，达峰浓度 $C_{\max}$ 和血药浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-t} 分别提高约 3.30 和 1.96 倍，末端消除半衰期 $t_{1/2}$ 延长约 8.49 倍，鞣花酸化合物的生物利用度明显提高。对此有 2 个推测：一是九牛造提取物中其他的鞣质类成分在体内转化为鞣花酸^[12]，从而引起鞣花酸血药浓度升高；二是提取物中其他共存成分与鞣花酸相互作用，促进其吸收或抑制其代谢，从而显著增加鞣花酸成分的吸收速率及原型含量，提高其体内血浆暴露量及生物利用度。姜黄提取物与姜黄素药动学比较研究同样显示以上特征^[13]。

大鼠灌胃九牛造提取物后的色谱图在 11.57 min 处有一色谱峰，而九牛造提取物与大鼠口服鞣花酸单体后的色谱图中均无该峰出现，故推断此成分可能为九牛造中其他成分的代谢产物，并对其高分辨质谱鉴定，图谱显示质荷比 675.716 57 处为准分子离子峰，与相关文献^[14-15]比对后，发现其并非九牛造已知化合物及相关裂解产物，对该成分是否与鞣花酸生物利用度的提高有关仍需进一步研究。

从天然药物中分离出的多数单体都有体外活性强，但口服吸收弱，成药性差的特点，如黄芩苷、小檗碱、灯盏花素、丹酚酸等，但传统中药又多为口服给药，提示中药提取物多成分的相互作用为提高部分单体的口服生物利用度提供可能。目前对单体联合给药的研究多集中于药效的协同作用^[16-17]，对药动学的研究较少，本研究从物质基础的角度，为如何提高天然产物生物利用度的问题提供新的解决思路及数据参考。

REFERENCES

- [1] 郭增军. 陕西七药[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2003: 7-10.
- [2] CECI C, LACAL P M, TENTORI L, et al. Experimental evidence of the antitumor, antimetastatic and antiangiogenic activity of ellagic acid [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): E1756.
- [3] YAN L L, YIN P P, MA C, et al. Method development and validation for pharmacokinetic and tissue distributions of ellagic acid using ultrahigh performance liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry(UPLC-MS/MS) [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18923-18935.
- [4] 闫林林. 六个石榴栽培品种果实活性成分、抗氧化及鞣花酸的药代动力学研究[D]. 北京: 北京林业大学, 2015.
- [5] WANG X L, XING D M, DING Y, et al. Determination and pharmacokinetic study of brevifolin in rat after ig administration of pomegranate leaf extract [J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2005, 21(3): 369-372.
- [6] LEI F, XING D M, XIANG L, et al. Pharmacokinetic study of ellagic acid in rat after oral administration of pomegranate leaf extract [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 796(1): 189-194.
- [7] DING L, LIU R J. Consideration and exploration on pharmacokinetic study of traditional Chinese medicine [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化)*, 2017, 19(7): 1118-1131.
- [8] ZHOU Rongrong, LI Peishuo, GUAN Wei, et al. Mechanism of *Gastrodia Rhizoma* in the treatment of headache based on integrated pharmacology platform [J]. *Her Med(医药导报)*, 2019, 38(6): 706-710.
- [9] XIN C X, LIANG J, ZHOU Y S, et al. Research situation in compatibility mechanism of traditional Chinese medicine compound preparations [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2018, 27(24): 2895-2900.
- [10] LIU Y X, WU X, GUAN R, et al. Comparative pharmacokinetics of active anthraquinones ingredients after oral administration of *Rhei Radix et Rhizoma* and *Niu Huang Jiedu Tablets* to rats [J]. *J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2018, 49(4): 449-455.
- [11] Guidance for industry-Bioanalytical method validation [S]. 2001: 4-8.
- [12] LIPÍŃSKA L, KLEWICKA E, SÓJKA M. The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: A general review [J]. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 2014, 13(3): 289-299.
- [13] YU W B, JIN Z M, JIAN Y F, et al. The pharmacokinetics of curcumin extract and turmeric monomer after administration in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床)*, 2018, 34(5): 30-33.
- [14] GUO Z J, ZUO J F, BO X Q, et al. Study on chemical constituents of *Euphorbia hylonoma* Hand.-mazz [J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2007, 30(4): 412-415.
- [15] RUAN H L, ZHANG Y, ZHANG Y H, et al. Studies on constituents from roots of *Euphorbia hylonoma* [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2006, 31(9): 742-744.
- [16] LV C Y, LV S W, LI G Y, et al. Pharmacological effect of combined administration of natures, tastes and components of Chinese herbal compounds [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2018, 43(6): 1099-1103.
- [17] LYU C Y, LYU S W, LI G Y. Research progress on pharmacological effects of separation and combination methods based on traditional Chinese medicine property and flavor [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2018, 43(14): 2892-2898.

收稿日期: 2019-06-17

(本文责编: 沈倩)