

基于化学成分相互作用研究大黄-甘草 配伍应用的物质基础^{*}

陈艳琰¹, 曹玉洁², 唐于平^{1,2**}, 陈嘉倩², 乐世俊¹,
李佳佳¹, 康 安², 周桂生², 段金廛²

(1. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046;

2. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏省方剂高新技术研究重点实验室,
中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏 南京 210023)

摘 要:目的 通过研究大黄与甘草合煎液中化学成分相互作用及其变化特点,揭示其配伍的物质基础。方法 以经典配伍组合大黄-甘草为研究对象,采用超高效液相色谱三重四级杆质谱串联技术,分析在临床常用不同配比下大黄及甘草中主要化学成分变化特点。结果 大黄与甘草配伍,当大黄:甘草 $\geq 1:1$ 时,大黄中主要蒽醌大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚、大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖及主要蒽酮番泻苷A、番泻苷B的溶出变化并不显著,而甘草中主要三萜甘草酸、甘草次酸及主要黄酮异甘草苷的溶出有显著增加;当大黄:甘草 $< 1:1$,大黄中主要蒽醌及蒽酮的溶出明显增加,而甘草中主要三萜及黄酮的溶出变化不明显。结论 从化学成分相互作用角度,揭示了经典泻下方大黄甘草汤、调胃承气汤中甘草酸、甘草次酸、异甘草苷的溶出增加可能是甘草调和大黄使其通滞泻下而不伤正的机理之一,从物质基础角度揭示了大黄与甘草配伍组方的规律。

关键词:大黄 甘草 配伍 化学成分 相互作用

doi: 10.11842/wst.20181228002 中图分类号: R285.1 文献标识码: A

大黄-甘草是临床常用经典配伍组合,其配伍应用已有数千年的历史。方剂中使用大黄-甘草配伍的例子颇多,如《金匮要略》所载大黄甘草汤(4:1)、《伤寒论》所载调胃承气汤(2:1)。对中医方剂数据库内组成含有大黄-甘草的方剂进行统计,大黄-甘草配伍频次为2361次,共有93个配伍比例,其中大黄-甘草配比1:1出现频数最高,其次为2:1、3:1、1:2、4:1、3:2^[1]。对于大黄-甘草配伍的研究主要基于药物效应、体内代谢、肠道菌群、化学成分等^[2-5],但其化学成分的研究多集中在甘草对于大黄中化学成分的影响,少有研究大黄对甘草中化学成分变化的影响及系列配伍下的变

化规律。本文以大黄-甘草配伍组合为研究对象,采用超高效液相色谱-三重四级杆质谱串联技术(UPLC-TQ/MS),研究在临床常用不同配比下化学成分相互作用导致的大黄及甘草中主要功效物质变化特点,为揭示大黄-甘草配伍的物质基础提供科学依据。

1 实验材料

1.1 仪器

Acquity 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),
Xevo TQ 质谱仪(美国 Waters 公司),MassLynx™ 质谱

收稿日期:2018-12-28

修回日期:2019-01-29

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81974525):基于AQP和肠道菌群共调控肠道屏障的甘草缓大黄峻烈之性作用机制研究,负责人:陈艳琰;陕西省科学技术协会高校科协青年人才托举计划项目(20180307):基于药物相互作用的甘草调和大黄峻烈之性物质基础及作用机制研究,负责人:陈艳琰;陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10),负责人:唐于平。

** 通讯作者:唐于平,教授,主要研究方向:中药配伍效应与物质基础研究。

表1 大黄和甘草中17个成分的质谱参数

编号	成分	检测方式	保留时间(min)	MRM	锥孔电压(V)	碰撞能量(eV)
1	大黄酸	—	11.27	283–167	20	14
2	大黄素	+	12.56	271–225	32	22
3	芦荟大黄素	+	11.10	271–223	18	38
4	大黄酚	+	14.02	255–239	36	24
5	大黄素甲醚	+	14.61	285–240	10	32
6	大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖苷	—	5.86	483–167	26	22
7	大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷	—	7.70	431–225	18	14
8	番泻苷 A	—	5.48	862–224	30	22
9	番泻苷 B	—	4.52	862–224	32	26
10	甘草酸	+	8.44	823–351	54	28
11	甘草次酸	+	12.39	469–355	64	40
12	甘草苷	+	6.44	419–255	26	16
13	异甘草苷	+	7.24	419–137	18	38
14	甘草素	+	8.34	257–135	26	22
15	异甘草素	+	10.13	257–151	54	28
16	甘草查耳酮 A	+	11.57	339–119	6	12
17	光甘草定	+	12.21	325–137	12	10

工作站软件(美国 Waters 公司),超纯水机(南京易普易达科技公司),超声波清洗机(昆山禾创超声仪器公司),Micofuge 22R Centrifuge 型台式离心机(美国 Beckman 公司)。

1.2 药材与试剂

大黄产于甘肃省甘南,甘草产于宁夏灵武市,经南京中医药大学严辉教授鉴定,分别为唐古特大黄(*Rheum tanguticum* Maxim.ex Balf.)的干燥根及根茎,乌拉尔甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)的干燥根及根茎。大黄酸等17个标准品购自成都瑞芬思科技有限公司,纯度>98%。

2 方法

2.1 供试品溶液制备

大黄、甘草饮片打粉(过40目筛),按照大黄:甘草4:0、4:1、4:2、4:3、4:4、3:4、2:4、1:4、0:4称取9个配比的样品。甘草8倍量水先回流提取60 min,后加入8倍量水浸泡30 min的大黄及其浸出液,回流提取5 min,过滤;药渣再次用8倍、6倍量水提取各5 min,过滤、合并3次滤液^[6]。9个配比的滤液各取1 mL,分别加甲醇定容至10 mL,0.22 μ m 滤膜过滤,得各供试液,平行制备3份。

2.2 标准品溶液制备

精密称取各标准品,以90%的甲醇溶解,制成质

量浓度为大黄酸15.404 μ g $\cdot$ mL⁻¹、大黄素15.035 μ g $\cdot$ mL⁻¹、芦荟大黄素15.603 μ g $\cdot$ mL⁻¹、大黄酚12.766 μ g $\cdot$ mL⁻¹、大黄素甲醚18.440 μ g $\cdot$ mL⁻¹、大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖苷19.106 μ g $\cdot$ mL⁻¹、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷14.479 μ g $\cdot$ mL⁻¹、番泻苷 A 17.872 μ g $\cdot$ mL⁻¹、番泻苷 B 17.376 μ g $\cdot$ mL⁻¹、甘草酸19.191 μ g $\cdot$ mL⁻¹、甘草次酸15.349 μ g $\cdot$ mL⁻¹、甘草苷14.346 μ g $\cdot$ mL⁻¹、异甘草苷23.546 μ g $\cdot$ mL⁻¹、甘草素22.929 μ g $\cdot$ mL⁻¹、异甘草素25.199 μ g $\cdot$ mL⁻¹、甘草查耳酮 A 15.085 μ g $\cdot$ mL⁻¹、光甘草定23.005 μ g $\cdot$ mL⁻¹的混合标准品储备液。

2.3 色谱条件

Thermo Scientific Hypersil Gold C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm,1.9 μ m),流动相为0.1%甲酸水(A)和乙腈(B),梯度洗脱条件0–1 min,5% B;2–4 min,5%–35% B;4–8 min,35%–95% B;8–13 min,95% B;13–14 min,95%–5% B;14–15 min,5% B;流速0.4 mL $\cdot$ min⁻¹,柱温35 $^{\circ}$ C,进样体积2 μ L。

2.4 质谱条件

ESI 离子源,离子源温度150 $^{\circ}$ C,多反应检测模式(MRM),毛细管电压3.0 kV,去溶剂气温度150 $^{\circ}$ C,去溶剂气流量1000 L $\cdot$ h⁻¹,锥孔气流量30 L $\cdot$ h⁻¹,碰撞气流量0.15 mL $\cdot$ min⁻¹。各成分保留时间及质谱参数见表1。

2.5 方法学考察

线性关系:取混合标准品储备液,稀释成系列混合标准品溶液,依次进样分析;以各成分的峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,计算回归方程。信噪比为10、3时的标准品浓度分别为定量限(LOQ)、检测限(LOD)。

精密度:取一份混合标准品溶液,同一天内连续进样6次,以及连续3天内每天重复进样6次,计算各成分峰面积的相对标准偏差(RSD),考察日内及日间精密度。

重复性:平行制备大黄-甘草1:1的供试品溶液6份,依次进样测定,计算各成分峰面积的RSD值,考察仪器的重复性。

稳定性:在1、2、4、8、12、24 h时分别进样大黄-甘草1:1的供试品溶液,计算各成分峰面积的RSD值,考察样品的稳定性。

加样回收率:在已知17个成分含量的样品中加入其含量80%、100%、120%的标准品溶液,进样测定,计算加样回收率,加样回收率=(加标样品浓度-样品浓度)/加标量。

3 结果

3.1 色谱及质谱条件优化

通过对色谱柱、流动相、梯度洗脱程序、质谱条件等优化,获得大黄和甘草中大黄酸等17个成分的UPLC-TQ-MS图,见图1。

3.2 方法学考察

对本文建立的UPLC-TQ-MS进行方法学考察,结果见表2和表3。17种成分线性关系良好, r^2 均大于0.9984;标准品定量限范围为 $0.908 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ - $57.720 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,检测限范围为 $0.454 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ - $11.540 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。精密度、重复性、稳定性良好,RSD均小于3%;17种成分回收率在98.16% - 100.64%范围内。

3.3 不同配比大黄-甘草中各成分的溶出度变化

对大黄-甘草各配比下大黄酸等17种成分的溶出量测定,计算样品的进样浓度,考虑药材重量、提取液体积、样品稀释倍数等因素,计算各成分的溶出量变化。以甘草酸为例,甘草酸的溶出度=(进样浓度×样品稀释倍数×提取液体积)/甘草重量。大黄中9种成分的溶出度变化如图2,甘草中8种成分的溶出量变化如图3。

图2显示,在大黄:甘草4:0、4:1、4:2、4:3、4:4、3:4、2:4、1:4、0:4这9个配伍比例下,随着甘草比例增加,除大黄酚的溶出度变化是先减少后增加,其余8个大黄中的成分溶出度均逐渐增加。大黄:甘草为4:0时,大黄酸的溶出度为 $204.9 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,而配比为1:4时,溶出度为 $725.1 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,其溶出增加了254.22%,变化最为显著;其余成分的溶出增加从高到低分别为大黄素甲醚188.30%、番泻苷A 135.05%、大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖134.90%、番泻苷B 49.65%、大黄素33.78%、芦荟大黄素31.07%、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖30.80%、大黄酚-9.14%。

图3显示,随着大黄比例减少,甘草中溶出减少的有甘草酸-49.05%、光甘草定-42.70%、甘草次酸-39.19%、异甘草苷-28.84%,即大黄能够促进这4个成分的溶出;而甘草中溶出增加的为异甘草素297.63%、甘草素58.52%、甘草查尔酮A57.47%、甘草苷12.19%,即大黄能够抑制这4个成分溶出。

4 讨论

大黄-甘草多个配比中17个化学成分的溶出结果表明,各成分的溶出存在一定的相互作用且具有一定的规律性。在大黄:甘草4:0、4:1、4:2、4:3、4:4、3:4、2:4、1:4、0:4这9个配伍比例下,甘草能促进大黄中主要游离蒽醌(大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚)、结合蒽醌(大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖)及蒽酮(番泻苷A、番泻苷B)的溶出;而大黄能促进甘草中主要三萜(甘草酸、甘草次酸)及主要黄酮(异甘草苷)的溶出,抑制部分黄酮(甘草素、异甘草素、甘草查尔酮)的溶出。

大黄中蒽醌及蒽酮类被认为是大黄泻下的主要成分^[6-8],甘草中的三萜类及黄酮类被认为是甘草发挥清热解毒、缓急止痛的主要成分^[9]。甘草中的三萜皂苷类成分具有表面活性作用,能促进其他成分的溶出^[10]。本研究结果证实甘草能促进大黄中游离蒽醌、结合蒽醌及蒽酮类的溶出,随甘草比例增加溶出度明显升高,在大黄-甘草1:4下尤为显著;而在大黄-甘草4:1下,大黄能促进甘草中主要三萜及主要黄酮的溶出。大黄-甘草的化学成分相互作用从物质基础角度揭示了含大黄-甘草的经典名方组方原理。如用于通腑泄热、和胃止呕的大黄甘草汤,方中大黄:甘草为4:1,此比例下甘草对大黄中蒽醌及蒽酮类物质的溶出

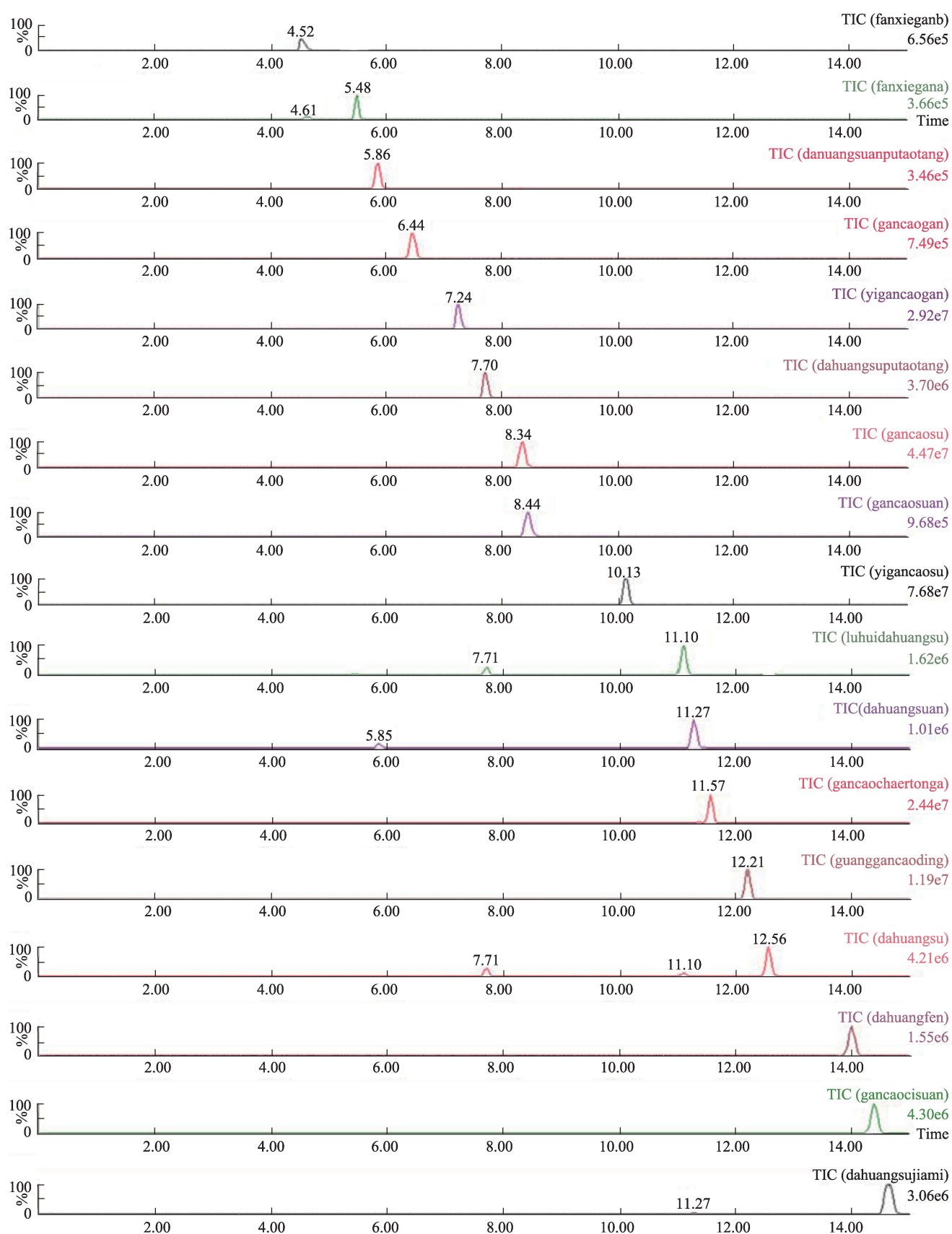


图1 UPLC-TQ-MS分析大黄和甘草中17个成分的MRM图

表2 大黄和甘草中 17 个成分的线性回归方程、线性范围、检测限和定量限

成分编号	标准曲线	r ²	线性范围 (ng·mL ⁻¹)	LOD (ng·mL ⁻¹)	LOQ (ng·mL ⁻¹)
1	y = 26.932x + 5.1807	0.9985	9.306~14890	0.9306	9.306
2	y = 45.389x + 9.0332	0.9985	0.9081~14530	0.4540	0.9081
3	y = 13.253x + 1.5206	0.9994	9.425~15080	0.9425	9.425
4	y = 7.3187x + 0.9941	0.9993	7.712~12340	0.7712	7.712
5	y = 19.65x + 1.331	0.9997	11.14~17825	1.114	11.14
6	y = 1.6237x - 0.038	0.9993	57.72~18470	11.54	57.72
7	y = 23.265x + 2.3966	0.9997	8.750~14000	0.8750	8.750
8	y = 2.5238x + 0.0388	0.9997	54.00~17280	10.80	54.00
9	y = 1.2117x - 0.0555	0.9991	105.0~16800	10.50	105.0
10	y = 4.4999x - 0.3618	0.9987	11.59~18500	1.159	11.59
11	y = 42.938x + 5.4344	0.9996	9.275~14840	0.9275	9.275
12	y = 9.6825x - 0.4647	0.9984	8.669~13870	0.8669	8.669
13	y = 17.215x - 0.3302	0.9995	14.22~22760	1.422	14.22
14	y = 30.675x + 2.7058	0.9998	1.522~22160	0.7610	1.522
15	y = 56.483x + 11.838	0.9994	14.22~24360	1.422	14.22
16	y = 139.74x + 31.402	0.9987	0.9112~14580	0.4556	0.9112
17	y = 62.541x + 18.509	0.9986	1.390~22240	0.6950	1.390

表3 大黄和甘草中 17 个成分的精密性、重复性、稳定性、回收率测定结果

成分 编号	精密性 (RSD/% , n=6)		重复性 (RSD/% , n=6)	稳定性 (RSD/% , n=6)	回收率 (n=3)	
	日间	日内			均值/%	RSD/%
1	2.09	1.25	2.77	1.99	98.63	2.16
2	1.78	0.89	2.58	2.11	99.48	2.18
3	1.06	1.48	1.49	2.31	100.64	2.58
4	1.45	2.52	2.84	2.79	98.16	2.06
5	1.26	2.64	2.66	1.96	99.57	2.59
6	1.47	1.45	1.57	1.15	99.16	1.77
7	2.01	1.92	3.05	2.07	98.42	1.95
8	2.55	1.36	3.41	2.44	99.27	1.04
9	2.31	0.94	2.98	1.58	100.59	2.27
10	1.47	2.33	2.58	2.59	99.61	1.49
11	2.11	1.62	2.17	1.61	98.57	2.67
12	2.32	1.91	1.99	1.85	99.39	2.78
13	1.89	2.59	2.69	2.95	98.77	2.12
14	1.28	1.07	2.57	2.11	99.39	2.47
15	1.07	1.52	2.44	2.47	98.91	1.66
16	0.99	1.94	1.87	2.57	99.05	1.32
17	1.77	2.71	1.95	1.69	98.55	2.57

影响并不大,大黄酚有所下降、大黄酸有所增加;而大黄对甘草中甘草酸、甘草次酸、异甘草苷的溶出则有显著的促进作用,此前一直认为两药合煎甘草可降低大黄中蒽醌的溶出而缓和其峻猛泻下作用^[11-12],本研究发现甘草酸、甘草次酸、异甘草苷的溶出增加可能

是甘草调和大黄使其通滞泻下而不伤正的机理之一。如用于缓下热结的调胃承气汤,方中大黄-甘草为2:1,此比例下甘草对大黄中蒽醌及蒽酮类物质的溶出影响也不大,而大黄对甘草中主要三萜及黄酮的溶出也有显著的促进作用,即此方中的甘草并不主要发挥

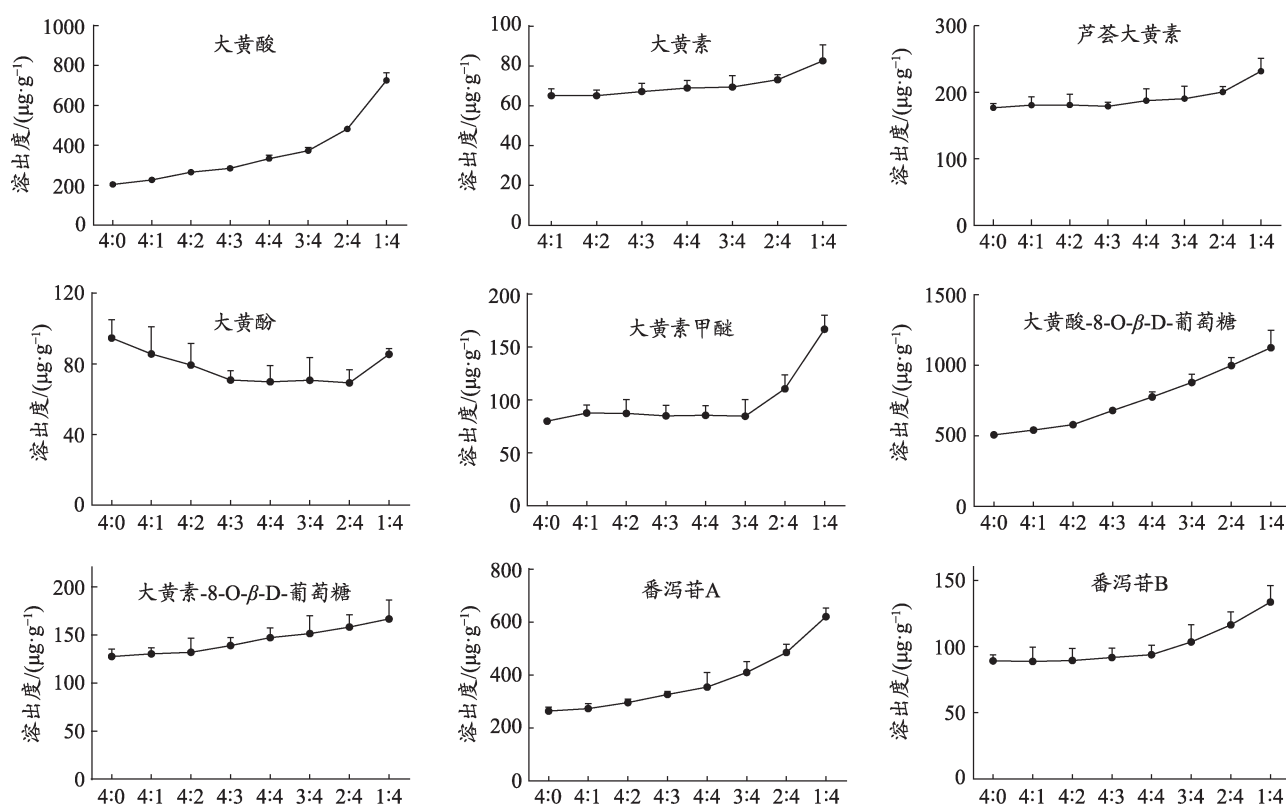


图2 大黄中9种成分溶出度变化

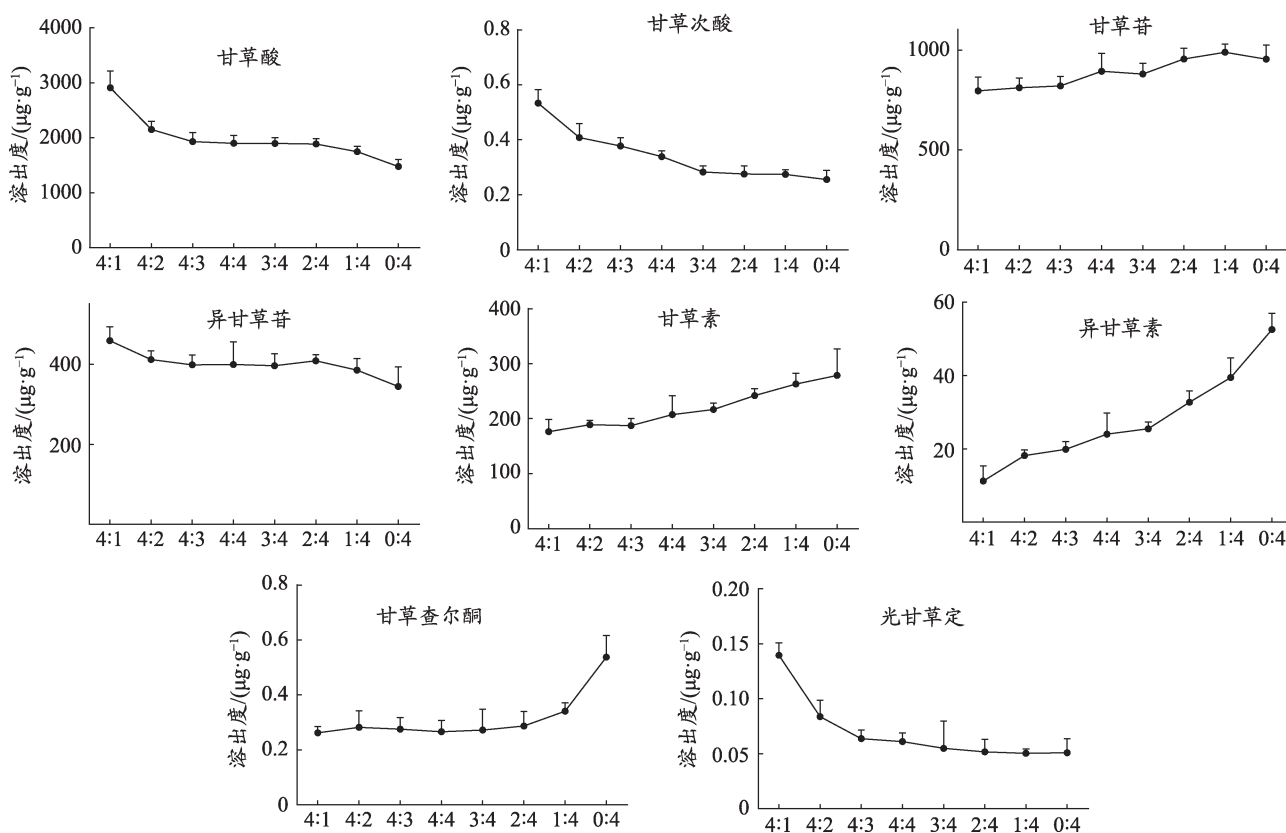


图3 甘草中8种成分溶出度变化

缓泻作用,而是因为用调胃承气汤者一般有明显高热症状,依张仲景用药经验,大凡有热必用甘草,取其清热解毒、缓和病势之功效^[13]。

中药方剂药效的发挥与煎煮方法关系甚大,清代医学家徐大椿说:“煎药之法,最宜深讲,药之效不效,全在乎此”。《中国药典》2015版提出大黄用法为“用于泻下不宜久煎”,在煎煮大黄时主要参照《医疗机构中药煎药室管理规范》^[14]煎药操作方法“后下药应当在第一煎药料即将煎至预定量时,投入同煎5-10 min”。大黄属于有效成分受热不稳定药物,其结合蒽醌及蒽酮久煎后多被破坏^[15-17],故在考察大黄-甘草配伍过程中化学成分变化时,采用了大黄后下共煎并提取3次的方法,以保证有效成分的最大溶出而又不致被破坏,从而很好地还原大黄古今用药规律。

中药配伍煎煮过程中由于各类型化学成分间的

相互作用可能导致其中化学成分的溶出度变化,从而使效应发生一定改变,影响临床用药的合理性与有效性。甘草配伍应用发挥的功效与其物质基础有关,分析含大黄-甘草的2361首方剂,大黄:甘草 $\geq 1:1$ 时,功效频次为止痛689次、清热674次、利水552次^[1],此时甘草比例低于大黄,大黄中主要蒽醌及蒽酮的溶出变化并不显著,而甘草中主要三萜及黄酮的溶出有显著增加,主要发挥甘草的止痛、清热之功及大黄的清热、利水之效;大黄:甘草 $< 1:1$ 时,各功效频次均小于100次,此时甘草比例高于大黄,大黄中主要蒽醌及蒽酮的溶出明显增加,而甘草中主要三萜及黄酮的溶出变化不明显,主要发挥甘草的调和作用。因此,从大黄-甘草合煎过程不同配比化学成分与效应关联的角度研究两药配伍特征可在一定程度上揭示两药组方的规律,也为中药组方原理的揭示提供了思路与方法的参考。

参考文献

- 曹玉洁,唐于平,沈娟,等.基于数据挖掘分析甘草药对配伍应用规律.中草药,2018,48(21):4552-4559.
- 苏彬,李晓波.配伍甘草对大黄泻下作用影响的研究进展.中国中药杂志,2015,40(4):577-581.
- 秦云,李祥,陈建伟,等.大黄中蒽醌类成分配伍前后的量变规律.中国实验方剂学杂志,2010,16(5):94-98.
- Takayama K, Matsui E, Kobayashi T, et al. High-Performance Liquid Chromatographic Determination and Metabolic Study of Sennoside A in Daiokanzoto by Mouse Intestinal Bacteria. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2011, 59(9): 1106-1109.
- Matsui E, Takayama K, Sato E, et al. The Influence of Glycyrrhiza and Antibiotics on the Purgative Action of Sennoside A from Daiokanzoto in Mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2011, 34(9): 1438-1442.
- 罗培,徐象珍,谭正怀.大黄游离蒽醌致泻作用机制研究.中药药理与临床,2013,29(3):88-90.
- Yu-Jie Cao, Zong-Jin Pu, Yu-Ping Tang, et al. Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb. *Chinese Medicine*, 2017, 12(1): 36-47.
- 王亦君,冯舒涵,程锦堂,等.大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展.中国实验方剂学杂志,2018,24(13):227-234.
- 高雪岩,王文全,魏胜利,等.甘草及其活性成分的药理活性研究进展.中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.
- 马鸿雁,李霞,李楠,等.甘草及其活性成分的表面活性比较研究.现代药物与临床,2011,26(3):227-229.
- 曾元儿,陈丰连,喻良文.大黄蒽醌类在大承气汤复方配伍中的量变规律研究.中国中药杂志,2002,27(1):60-62.
- 孙兆姝,曹爱民,张振秋,等.蒽醌类成分在三承气汤复方配伍中变化规律.中医药学刊,2005,23(5):866-868.
- 吴中平,韩燕,朱文清,等.大承气汤、调胃承气汤对正常男性志愿者泻下作用比较.中国中医基础医学杂志,2017(7):973-974.
- 国家中医药管理局.关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知.2009.
- 孙玉琦,肖小河,马永刚,等.大黄煎煮过程中蒽醌类成分动态变化规律研究.解放军药学报,2006,22(4):281-283.
- 李承明.不同炮制和煎煮时间对大黄沉降性的影响研究.中国现代药物应用,2015,9(4):240-241.
- 拱健婷,李莉,邹慧琴,等.基于灰色关联分析和功效组分的大黄药材质量评价.世界科学技术——中医药现代化,2018,20(10):1808-1815.

Study on the compatibility essence of rhubarb and licorice based on the interaction of multiple components

Chen Yan-yan¹, Cao Yu-jie², Tang Yu-ping^{1,2**}, Chen Jia-qian², Yue Shi-jun¹,
Li Jia-Jia¹, Kang An², Zhou Gui-sheng², Duan Jin-ao²

(1. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae and National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: Objective To reveal the compatibility essence of rhubarb and licorice by investigating the interaction of multiple components in co-decoction. Method Ultra-high performance liquid chromatography triple-quadrupole mass spectrometry was used to analyze the dissolution profile of multi-components in co-decoction prepared by different ratios of rhubarb and licorice. Result The components dissolution was influenced by compatibility ratio with certain regularity. When rhubarb: licorice $\geq 1 : 1$, the dissolution of rhein, emodin, aloe-emodin, physcion, rhein-8-O- β -D-glucoside, emodin-8-O- β -D-glucoside, sennoside A, and sennoside B in rhubarb did not change significantly, while the dissolution of glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, and isoliquiritin in licorice increased significantly. When rhubarb: licorice $< 1 : 1$, the dissolution of main anthraquinones and anthrones in rhubarb increased significantly, while the dissolution of main triterpenes and flavonoids in licorice did not change significantly. Conclusion The material basis and one possible mechanism of compatibility is the changing dissolution profile in co-decoction process, which caused by interaction of multi-components between rhubarb and licorice.

Keywords: rhubarb, licorice, compatibility, components, drug interaction

(责任编辑: 闫 群, 责任译审: 钱灵姝)