

基于高效液相色谱法指纹图谱和一测多评法的 荷芪散质量评价

楚淑芳 陈秋谷 胡兆流 黄诗莹 王佛长 郑 平 张尚斌 赵恒侠 李惠林 陈剑平

(广东省深圳市中医院内分泌病科, 深圳市中医院深圳市医院中药制剂研究重点实验室, 深圳, 518033)

摘要 目的: 建立不同批次荷芪散的高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱, 并采用一测多评(QAMS)法测定其中甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素 6 种成分的含量。方法: 采用 HPLC, 以金丝桃苷为内参物, 建立 10 批荷芪散的指纹图谱及其余 5 个成分的相对校正因子(RCF), 并测定其含量, 比较 QAMS 法与外标(ESM)法的差异性。结果: 建立的 HPLC 指纹图谱共标定了 28 个共有峰; 金丝桃苷与甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素的 RCF 分别为 1.52、0.71、0.43、0.71、0.56, $RSD < 3.0\%$, QAMS 法与 ESM 法的测定结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 高效液相色谱法指纹图谱结合 QAMS 法可为评价荷芪散的质量提供参考。

关键词 荷芪散; 一测多评法; 指纹图谱; 高效液相色谱法; 相对校正因子

Study on Quality Evaluation of Heqi Powder Based on HPLC Fingerprint and QAMS

Chu Shufang, Chen Qiugu, Hu Zhaoliu, Huang Shiyong, Wang Fochang, Zheng Ping,

Zhang Shangbin, Zhao Hengxia, Li Huilin, Chen Jianping

(Department of Endocrinology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Chinese Medicine Preparation, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033)

Abstract Objective: To establish the HPLC fingerprint of Heqi Powder in different batches, and to determine the contents of liquiritin, isoflavones glucoside, hyperoside, nuciferine, fibroblasts, aurantio-obtusin by QAMS. **Methods:** HPLC method was used to establish the fingerprint of 10 batches of Heqi Powder and the relative correction factors of the remaining five components with hyperoside as the reference. The contents were determined and the difference between the QAMS method and ESM method were compared. **Results:** HPLC fingerprint was established to calibrate a total of 28 common peaks. The RCF of hyperoside and liquiritin, isoflavones glucoside, nuciferine, fibroblasts, aurantio-obtusin were 1.52, 0.71, 0.43, 0.71, 0.56, $RSD < 3.0\%$. There was no significant difference between the measured values of QAMS method and ESM method. **Conclusion:** The fingerprint combined with QAMS can be used as a reference for evaluating the quality of Heqi Powder.

Key Words Heqi Powder; QAMS; Fingerprint; HPLC; Relative correction factor

中图分类号: R289.5; R284 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.013

荷芪散是深圳市中医院内分泌病科团队在传统中医药理论指导下, 经临床不断摸索、反复筛选总结而形成的有效中药复方制剂, 由荷叶、黄芪、苍术、泽兰、决明子、冬瓜皮、山药和甘草等 8 味药组成, 方以荷叶、黄芪为君药, 苍术、泽兰为臣药, 冬瓜皮、决明子、山药共为佐药, 使以甘草, 全方共奏益气健脾祛湿、升清降浊、活血利水轻身之效。前期临床观察证实, 荷芪散可有效改善多囊卵巢综合征患者和糖尿病前期患者的临床症状, 降低体质量, 调节性激素及胰岛素水平、卵巢大小和卵泡发育, 纠正糖脂代谢紊乱^[1-4]; 降低代谢综合征的中医证候积分, 显著控制

体质量指数, 减轻胰岛素抵抗, 调整糖、脂代谢紊乱, 降低瘦素, 升高脂联素水平, 减少肿瘤坏死因子的分泌^[5-6]。实验研究表明, 荷芪散可通过上调局部卵巢组织 PI3K/AKT 信号通路中相关重要信号传导分子的基因表达, 下调拮抗因子的基因表达, 改善多囊卵巢综合征模型大鼠的卵巢组织形态、胰岛素抵抗及糖脂代谢, 且无肝功能不良反应^[7]。故为了确保临床应用的有效性、稳定性和安全性, 本研究将运用指纹图谱技术结合一测多评(Quantitative Analysis of Multi-components by Single-marker, QAMS)法评价荷芪散的质量, 为临床用药提供保证。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774225); 深圳市科技计划项目(JCYJ20180302173821841; ZDSYS201606081515458); 深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201512043); 李惠林广东省名老中医药专家传承工作室项目

作者信息: 楚淑芳(1984.02—), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治内分泌及代谢性疾病, E-mail: chushufangzhtcm@163.com

通信作者: 陈剑平(1984.10—), 男, 博士, 副主任中药师, 研究方向: 中药制剂研发, E-mail: lycjp@126.com

1 仪器与试药

1.1 仪器 岛津 LC-2030 型高效液相色谱仪(日本岛津公司)、A3S-10-10-CE 型超纯水机(美国艾科浦公司)。

1.2 试剂 甲醇、甲酸、三乙胺为色谱纯,购于美国默克公司;水为超纯水。

1.3 分析样品 对照品甘草苷(批号:111610-201607)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批号:111920-201505)、荷叶碱(批号:111566-201706)、芦荟大黄素(批号:110795-201007)、橙黄决明素(批号:111900-201605)均购于中国食品药品检定研究院;金丝桃苷(批号:wkq18111901)购于四川省维克奇生物科技有限公司;实验用 10 批荷芪散样品,批号分别为:190307、190309、190311、190312、1903013、190314、190315、190316、190318、190319 由深圳市中医院制剂室提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱:Waters XSelect® HSS T3 柱(5 μ L, 4.6 mm $\times$ 250 mm);流动相:甲醇(A)-0.3%甲酸-0.2%三乙胺水溶液(B),梯度洗脱:0~120 min,2%~48% A;120~150 min,48%~70% A;体积流量:1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}$ C;检测波长:270 nm;进样量:10 μ L。

2.2 荷芪散样品的制备 取处方量各味药,加 10 倍量水,煎煮 2 次,1 h/次,合并煎煮液,滤过,浓缩至 500 mL,即得。

2.3 供试品溶液的制备 精密吸取荷芪散样品 4.0 mL,置 10 mL 容量瓶中,加水定容至刻度,摇匀,即得供试品溶液。

2.4 对照品溶液的制备 精密称取甘草苷、毛蕊异

黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素对照品适量,加入甲醇超声溶解,制成质量浓度分别为 0.439 4、0.908 9、0.806 0、0.467 1、0.148 0、0.253 6 mg/mL 的单一对照品储备液,备用。分别精密量取上述对照品溶液适量,置同一量瓶中,加入甲醇至刻度,即得甘草苷 0.013 2 mg/mL、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 0.013 6 mg/mL、金丝桃苷 0.096 7 mg/mL、荷叶碱 0.032 7 mg/mL、芦荟大黄素 0.007 4 mg/mL、橙黄决明素 0.002 5 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.5 单味药材溶液的制备 分别称取处方量荷叶、黄芪、泽兰、决明子、冬瓜皮、苍术、山药、甘草 8 味药材,按“2.2”项下方法制备各单味药材水提液样品,并按“2.3”项下方法制备各单味药材溶液。

2.6 HPLC 指纹图谱建立

2.6.1 精密度试验 取荷芪散样品(批号 190316),按“2.3”项下方法制备供试液,并按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图,计算各共有峰峰面积和保留时间的 RSD 均小于 5.0%,表明该方法精密度良好。

2.6.2 重复性试验 取同一批荷芪散样品(批号 190316),按“2.3”项下方法平行制备 6 份供试液,并按“2.1”项下色谱条件依次进样测定,记录色谱图,计算各共有峰峰面积和保留时间的 RSD 均小于 5.0%,表明该方法重复性良好。

2.6.3 稳定性试验 取荷芪散样品(批号 190316),按“2.3”项下方法制备供试液,在“2.1”色谱条件下分别于 0、3、6、9、12、15、18、21、24 h 进样测定,记录色谱图,计算各共有峰峰面积和保留时间的 RSD 均小于 5.0%,表明供试液在 24 h 内稳定。

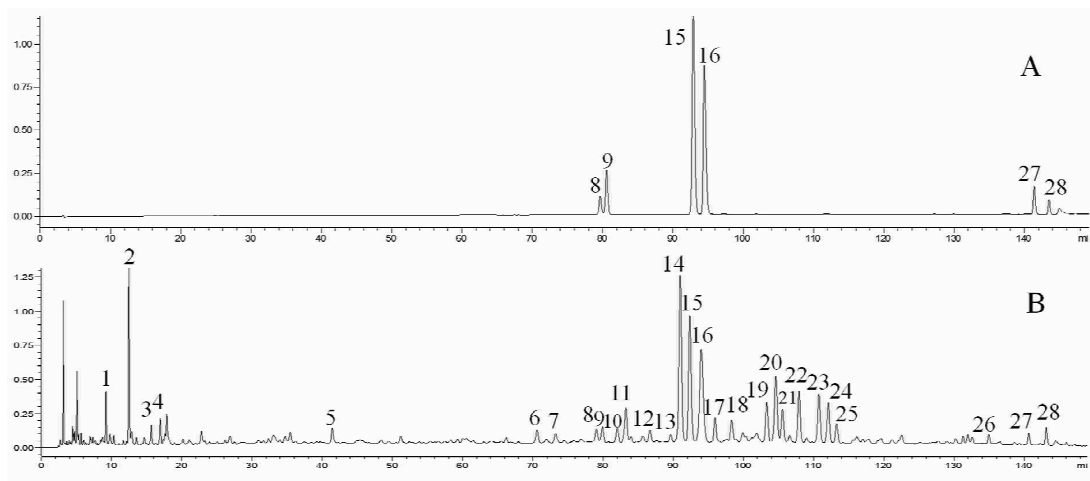


图 1 混合对照品(A)和荷芪散对照(B)指纹图谱

注:8:甘草苷(liquiritin)9:毛蕊异黄酮葡萄糖苷(isoflavones glucoside)15:金丝桃苷(hyperoside)16:荷叶碱(nuciferine)27:芦荟大黄素(fibroblasts)28:橙黄决明素(aurantio-obtusin)

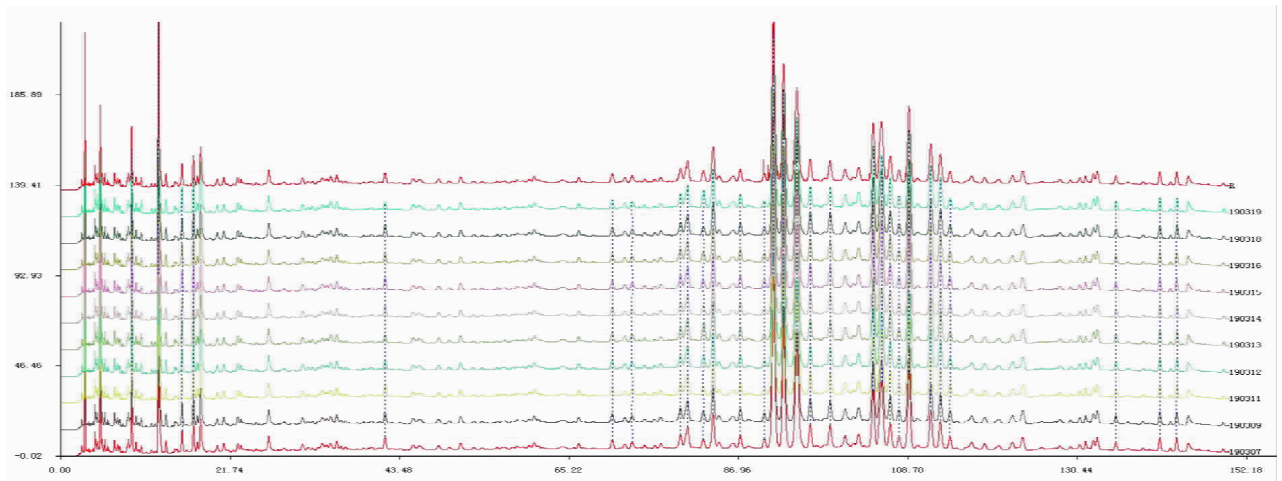
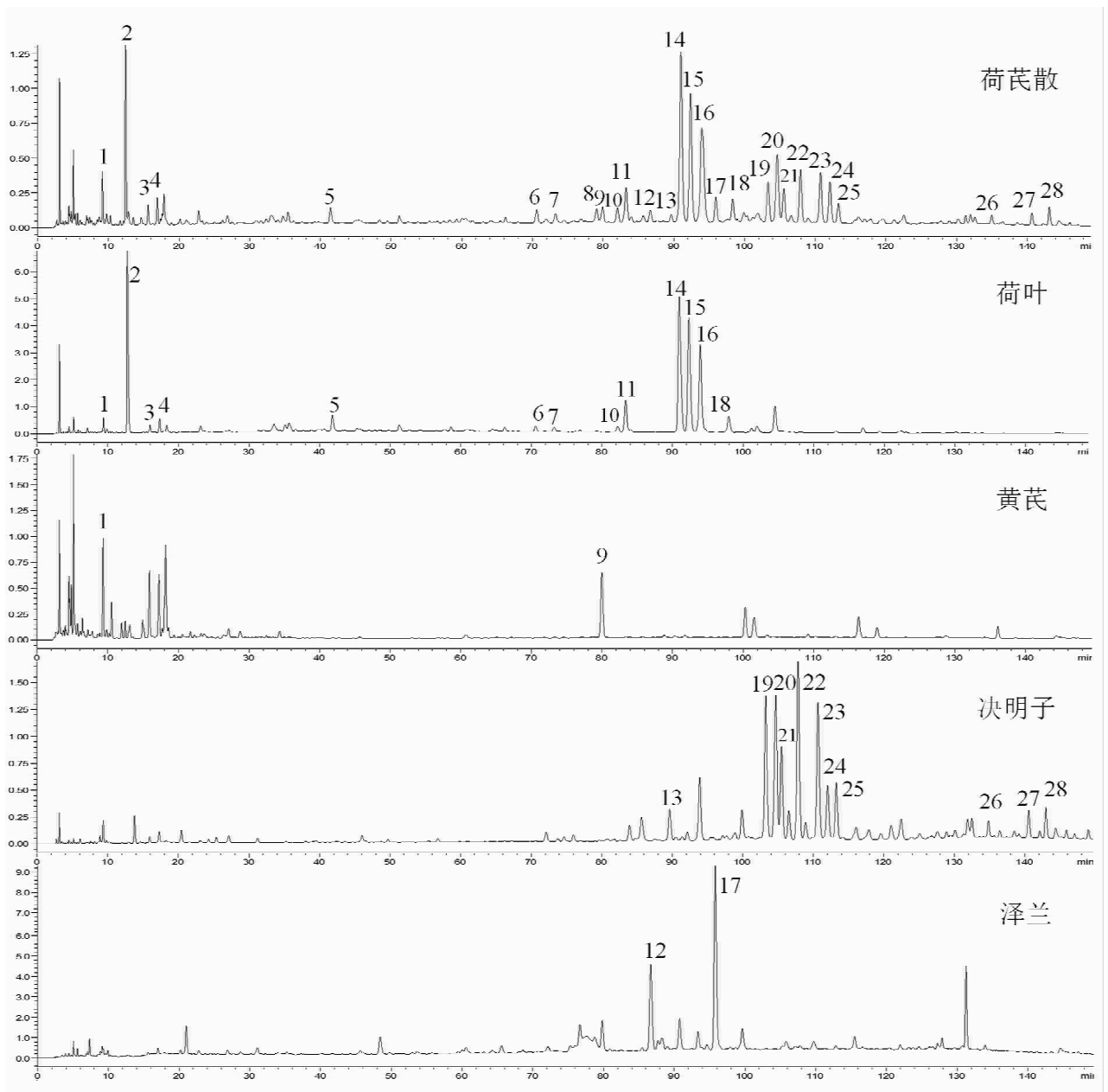


图 2 10 批荷芪散的 HPLC 指纹图谱



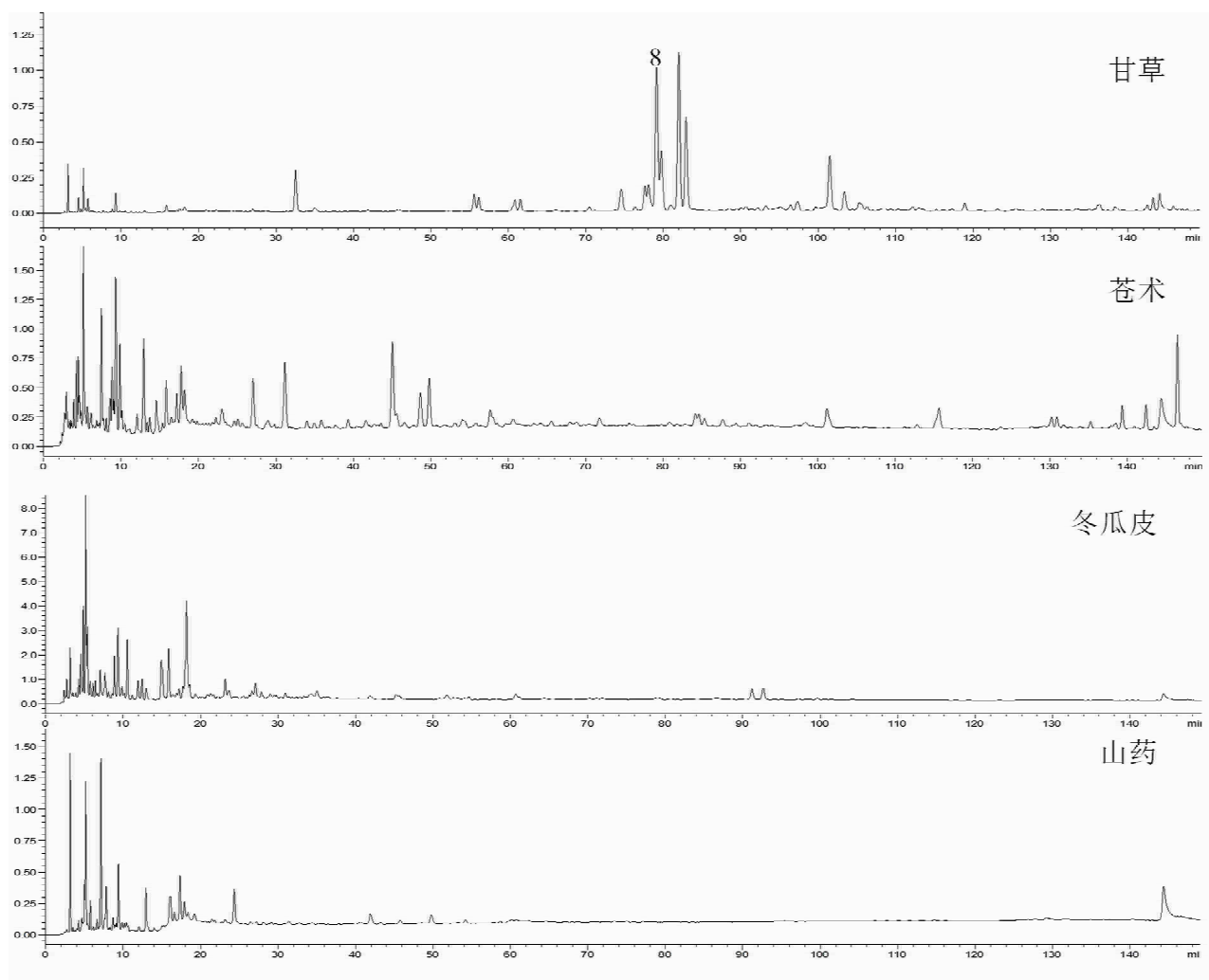


图3 荷芪散和各单味药材色谱图

2.6.4 指纹图谱建立及相似度评价 将10批荷芪散样品分别按“2.3”项下方法制备供试液,并按“2.1”项下色谱条件依次进样测定,记录色谱图。将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004A版)”,得到荷芪散的HPLC指纹图谱,共28个共有峰,其中8号峰为甘草苷,9号峰为毛蕊异黄酮葡萄糖苷,15号峰为金丝桃苷,16号峰为荷叶碱,27号峰为芦荟大黄素,28号峰为橙黄决明素,结果见图1、图2。10批荷芪散样品与生成的对照图谱的相似度分别为0.999、0.999、0.998、0.999、0.999、0.998、0.988、0.998、0.988、0.994。

2.6.5 共有峰归属 通过保留时间和紫外吸收对照分析可知,指纹图谱中标定的28个共有峰中1、2、3、4、5、6、7、10、11、14、15、16、18号峰来自荷叶药材,1、9号峰来自黄芪药材,13、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28号峰来自决明子药材,12、17号峰来自泽兰药材,8号峰来自甘草药材。结果见图3。

2.7 一测多评法测定荷芪散的6个成分

2.7.1 线性范围 取“2.4”项下各单一对照品储备液,用甲醇稀释配制为梯度浓度的混合溶液,按照“2.1”项下色谱条件进行测定,以甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素的质量浓度(x , mg/mL)为横坐标,峰面积(y)为纵坐标,分别绘制标准曲线,得回归方程。结果见表1。

2.7.2 精密度试验 取荷芪散样品(批号190316),按“2.3”项下方法制备供试液,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录色谱图。结果甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素色谱峰峰面积的RSD分别为1.46%、0.52%、0.54%、1.95%、2.15%、1.52%,表明该方法精密度良好。

2.7.3 重复性试验 取同一批荷芪散样品(批号190316),按“2.3”项下方法平行制备6份供试液,按“2.1”项下色谱条件依次测定,记录色谱图。结果显示,甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷

表 1 各成分的线性范围

成分	线性方程	线性范围 (mg/mL)	r
甘草苷	$y = 1.430\ 69 \times 10^6 x - 4\ 654.88$	0.005 3 ~ 0.018 4	0.999 3
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	$y = 3.375\ 29 \times 10^6 x - 44\ 530.8$	0.005 4 ~ 0.019 1	0.999 1
金丝桃苷	$y = 2.428\ 56 \times 10^6 x - 237\ 851$	0.038 7 ~ 0.135 4	0.999 2
荷叶碱	$y = 5.152\ 52 \times 10^6 x - 61\ 419.2$	0.013 1 ~ 0.045 8	0.999 3
芦荟大黄素	$y = 3.257\ 38 \times 10^6 x - 15\ 534.3$	0.003 0 ~ 0.010 4	0.999 0
橙黄决明素	$y = 4.191\ 86 \times 10^6 x - 9\ 271.42$	0.001 0 ~ 0.004 0	0.999 1

叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素含量的 RSD 分别为 2.45%、2.18%、4.01%、4.08%、2.02%、2.09%，表明该方法重复性良好。

2.7.4 稳定性试验 取同一批荷芪散样品(批号 190316),按“2.3”项下方法制备供试液,在“2.1”色谱条件下分别于 0、3、6、9、12、15、18、21、24 h 进样测定,记录色谱图。结果显示,甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素色谱峰峰面积的 RSD 分别为 1.63%、0.67%、0.56%、1.88%、2.26%、1.66%,表明供试液中的各成分在 24 h 内稳定性良好。

2.7.5 加样回收率试验 取已知含量的荷芪散样品(批号 190316)约 2 mL,精密量取 9 份,分别置 10 mL 量瓶中,按高、中、低浓度对照品加入量与所取供试品中待测定成分量之比在 1:0.5、1:1、1:1.5 左右加入甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素对照品,平行 3 份,按“2.3”项下方法制备供试液,注入液相色谱仪,按“2.1”项下色谱条件依次测定,记录色谱图,计算加样回收率。结果显示,甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素的平均回收率分别为 101.77%、98.32%、98.56%、98.11%、99.01%、99.19%,RSD 分别为 2.40%、2.04%、3.77%、3.42%、1.44%、4.01%。

2.7.6 相对校正因子计算 取“2.4”项下各单一对照品储备液,用甲醇稀释配制为梯度浓度(I:0.005 3、0.005 4、0.038 7、0.013 1、0.003 0、0.001 0 mg/mL, II:0.007 9、0.008 2、0.058 0、0.019 6、0.004 4、0.001 5 mg/mL, III:0.010 5、0.019 1、0.077 4、0.026 2、0.005 9、0.002 0 mg/mL, IV:0.013 2、0.013 6、0.096 7、0.032 7、0.007 4、0.002 5 mg/mL, V:0.015 8、0.016 4、0.116 1、0.039 2、0.008 9、0.003 0 mg/mL, VI:0.018 4、0.019 1、0.135 4、0.045 8、0.010 4、0.004 0 mg/mL)的混合溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定。以金丝桃苷为内参物(S),采用多点校正法计算甘草

苷(a)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(b)、荷叶碱(c)、芦荟大黄素(d)、橙黄决明素(e)的相对校正因子(RCF),公式为 $f_{ks} = f_k / f_s = (C_k \times A_s) / (C_s \times A_k)$ (式中 A_s 为内参物 s 的峰面积, C_s 为内参物 s 的浓度, A_k 为待测成分 k 的峰面积, C_k 为待测成分 k 的浓度)^[8]。见表 2。

表 2 各成分的相对校正因子

混合对照品浓度	$f_{a/s}$	$f_{b/s}$	$f_{c/s}$	$f_{d/s}$	$f_{e/s}$
I	1.61	0.72	0.45	0.73	0.57
II	1.58	0.72	0.44	0.74	0.57
III	1.55	0.70	0.44	0.71	0.56
IV	1.53	0.70	0.43	0.70	0.56
V	1.51	0.72	0.44	0.70	0.56
VI	1.52	0.72	0.40	0.69	0.58
平均值	1.55	0.71	0.43	0.71	0.57
RSD(%)	2.48	1.45	4.04	2.73	1.44

2.7.7 相对校正因子的重现性考察 精密吸取“2.4”项下的混合对照品溶液 10 μL,按“2.1”项色谱条件测定,分别考察岛津-LC-2030、岛津-LC-20AT2 种型号的高效液相色谱仪和 Waters XSelect® HSS T3 (250 mm×4.6 mm,5 μm)、Thermo ODS HYPERSIL (250 mm×4.6 mm,5 μm)、phenomenex Luna® Omega PS C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm)3 种色谱柱对 RCF 的影响。见表 3。结果显示,各成分 RCF 的 RSD 均小于 5%,表明不同色谱仪及色谱柱对 RCF 无显著影响。

2.7.8 待测组分色谱峰定位 以金丝桃苷为内参物(S),利用相对保留时间(t_k/s)和化合物的紫外吸收特征定位待测组分色谱峰,计算不同色谱仪及色谱柱的相对保留时间。见表 4。结果显示,RSD 均小于 5%,甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素的相对保留时间分别为 0.86、0.87、1.02、1.52 和 1.54,表明相对保留时间的重现性较好。

2.7.9 一测多评法与外标法测定结果比较 取 6 批荷芪散样品,按“2.3”项下方法制备供试液,进样测定,分别采用 QASM 法和外标(ESM)法计算各成分含量,并利用 SPSS 22.0 统计软件对 2 组的检测

表 3 不同高效液相色谱仪及色谱柱的相对校正因子

HPLC	色谱柱	$f_{a/s}$	$f_{b/s}$	$f_{c/s}$	$f_{d/s}$	$f_{e/s}$
岛津-LC-2030	Waters XSelect® HSS T3	1.55	0.70	0.43	0.71	0.56
	Thermo ODS HYPERSIL	1.57	0.72	0.43	0.70	0.57
岛津-LC-20AT	Waters XSelect® HSS T3	1.57	0.71	0.43	0.70	0.57
	phenomenex Luna® Omega PS C ₁₈	1.55	0.70	0.43	0.71	0.56
	平均值	1.56	0.71	0.43	0.71	0.56
	RSD(%)	0.74	1.35	0.00	0.82	1.02

表 4 不同高效液相色谱仪及色谱柱的相对保留时间

HPLC	色谱柱	$t_{a/s}$	$t_{b/s}$	$t_{c/s}$	$t_{d/s}$	$t_{e/s}$
岛津-LC-2030	Waters XSelect® HSS T3	0.86	0.87	1.02	1.52	1.55
	Thermo ODS HYPERSIL	0.85	0.86	1.01	1.51	1.53
岛津-LC-20AT	Waters XSelect® HSS T3	0.86	0.87	1.02	1.52	1.54
	phenomenex Luna® Omega PS C ₁₈	0.85	0.86	1.01	1.51	1.53
	平均值	0.86	0.87	1.02	1.52	1.54
	RSD(%)	0.68	0.67	0.57	0.38	0.62

表 5 6 批荷芪散样品的含量 (mg/mL)

批号	方法	甘草苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	荷叶碱	芦荟大黄素	橙黄决明素
190311	QASM 法	0.023 3	0.023 0	0.085 2	0.010 3	0.007 8
	ESM 法	0.023 1	0.021 9	0.082 5	0.009 5	0.007 5
190312	QASM 法	0.023 9	0.023 0	0.080 8	0.010 4	0.007 7
	ESM 法	0.023 6	0.021 8	0.077 5	0.009 6	0.007 4
1903013	QASM 法	0.022 2	0.022 9	0.083 6	0.010 2	0.008 5
	ESM 法	0.021 9	0.021 7	0.080 0	0.009 4	0.008 1
190314	QASM 法	0.023 9	0.023 1	0.078 1	0.011 1	0.007 8
	ESM 法	0.023 8	0.022 1	0.075 0	0.010 3	0.007 5
190315	QASM 法	0.024 4	0.022 4	0.079 8	0.011 1	0.008 6
	ESM 法	0.024 1	0.021 3	0.075 0	0.010 3	0.008 2
190316	QASM 法	0.023 8	0.022 6	0.080 4	0.009 9	0.008 1
	ESM 法	0.023 5	0.025 5	0.077 5	0.009 2	0.007 7

结果进行 t 检验,考察 2 种方法的差异。见表 5。由表可知,2 种方法差异无统计学意义($P>0.05$),表明 QASM 法可用于荷芪散中 6 个化学成分的含量测定。

3 讨论

3.1 检测波长选择 将供试品溶液进行 190~400 nm 紫外-可见光全波长扫描发现在 270 nm 处下各色谱峰的数目、丰度、分离度、灵敏度较好,最为适合荷芪散的指纹图谱研究,且实验进行全波长扫描时发现,甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素的最大吸收波长分别为 276、248、255 和 355、270、229 和 259、285 nm,在 270 nm 处均可显示较高的灵敏度,故本研究选择 270 nm 为检测波长。

3.2 内参物选择 金丝桃苷对照品较廉价易得,容易购买,在荷芪散中含量较高,稳定性好,峰位适中,不受方中其他成分干扰,以此为内参物,各成分的相

对校正因子稳定,重现性良好,且相比方中其他成分分离效果较好。

3.3 流动相选择 本研究发现,流动相的 pH 值对指纹图谱中 14、15(金丝桃苷)、16(荷叶碱)号峰有较大的影响,实验考察了甲醇-0.1% 磷酸、甲醇-0.1% 磷酸-0.2% 三乙胺溶液、甲醇-0.1% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液、甲醇-0.2% 甲酸-0.1% 三乙胺溶液、甲醇-0.2% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液、甲醇-0.3% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液、甲醇-0.4% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液等不同的流动相体系,只有在甲醇-0.3% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液的流动相体系下,分离效果较佳,峰形良好,其余的流动相体系均无法分离这 3 个色谱峰,故本研究最终选择甲醇-0.3% 甲酸-0.2% 三乙胺溶液作为荷芪散指纹图谱和 QAMS 的流动相。

3.4 指纹图谱结合一测多评法评价荷芪散质量的意义 指纹图谱技术作为一种综合的、量化的鉴

别分析手段,具有模糊性、整体性和专属性,能全面反映荷芪散的内在化学特征^[9]。QAMS 法通过测定易得、廉价、稳定、有效的一个成分,根据成分间的内在函数和比例关系,实现了同时测定多个成分的含量^[10]。甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素分别为甘草、黄芪、荷叶、决明子的有效性代表成分,具有降脂、降血压、抗氧化、抗菌、抗癌、抗病毒、利尿、免疫调节、清除自由基、保肝等作用^[11-15]。故本研究以指纹图谱结合 QAMS 法可有效地评价荷芪散质量,为临床用药的安全性和有效性提供保证。

综上所述,本研究以甘草苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、金丝桃苷、荷叶碱、芦荟大黄素、橙黄决明素 6 种成分为指标,建立的 QAMS 结合指纹图谱法操作简便、重现性好、专属性强、结果准确,可为荷芪散的质量评价提供依据。

参考文献

- [1] 周道成,吴慕莹,赵恒侠,等. 荷芪散联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2017,39(7):592-596.
- [2] 张卓,周道成,张维晴,等. 荷芪散联合盐酸吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(4):605-610.
- [3] 李增英,李惠林,赵恒侠,等. 荷芪散治疗糖尿病前期疗效观察[J]. 中医学报,2013,28(8):1208-1210.
- [4] 刘雪梅,肖小惠,李惠林,等. 荷芪散治疗糖尿病前期的临床研究[J]. 中西医结合研究,2016,8(4):169-172.
- [5] 渠昕,赵恒侠,李增英,等. 荷芪散治疗代谢综合征临床研究[J]. 中医学报,2012,27(8):1008-1010.
- [6] 李金花,赵恒侠,李增英,等. 荷芪散治疗代谢综合征痰瘀证量效分析[J]. 中西医结合研究,2014,6(5):225-230.
- [7] Zhao H,Zhou D,Chen Y,et al. Beneficial effects of Heqi san on rat model of polycystic ovary syndrome through the PI3K/AKT pathway[J]. Daru,2017,25(1):21.
- [8] 刘慧妍,沈国滨. 一测多评法同时测定野菊花中 7 种成分[J]. 中草药,2017,48(10):2012-2017.
- [9] 张慧,陈燕,汪佳楠,等. 指纹图谱技术在中药配方颗粒质量评价及过程控制中的应用[J]. 中国中药杂志,2018,43(19):3822-3827.
- [10] 周洁,朱华,周峰. 一测多评法及其在中药成分研究中的应用[J]. 亚太传统医药,2016,12(13):58-61.
- [11] 苏国林,刘刚,刘育辰,等. 甘草苷的提取纯化方法和药理作用研究进展[J]. 中国现代中药,2011,13(10):48-51.
- [12] 陈曦,戚进. 荷叶中黄酮和生物碱的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(18):211-214.
- [13] 杨诗婷,王晓倩,廖广辉. 金丝桃苷的药理作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学,2018,35(6):947-951.
- [14] 孙政华,邵晶,郭玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医临床研究,2015,7(25):22-25.
- [15] 于凡,孙乐,许利嘉,等. 决明子现代应用的研究进展[J]. 中国现代中药,2018,20(5):626-630.
- [9] 杜婷,孙荣进,徐国良,等. 药理效应法测定参附注射液药动学参数的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17(1):69-72.
- [10] 欧阳舟,刘翔. 参附注射液治疗慢性心力衰竭用药剂量对疗效的影响[J]. 上海医药,2019,40(8):31-32,55.
- [11] 刘文强,徐艳,韩爱民,等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠皮质区钙网蛋白表达及神经元凋亡的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2015(3):281-286.
- [12] 郑悦亮,蔡文伟,周晟昂,等. 参附注射液对“失血性休克-内毒素”二次打击急性肺损伤治疗作用研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):2958-2960.
- [13] 付莹坤,谢雁鸣. 参附注射液临床应用及其不良反应文献分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2796-2799.
- [14] 邢淑华,朱志鹭. 中药注射液不良反应分析及对策探讨[J]. 新中医,2015,47(2):172-174.
- [15] 姬庆,郜玉钢,赵岩,等. 酶法转化制备人参皂苷单体的研究进展[J]. 中草药,2014,45(22):3356-3360.

- [16] Swarts SG,Smith GS,Miao L,et al. Effects of formic acid hydrolysis on the quantitative analysis of radiation-induced DNA base damage products assayed by gas chromatography/mass spectrometry[J]. Radiat Environ Biophys,1996,35(1):41-53.
- [17] 郭隆钢,巫少娟,孙帅,等. 人参对照提取物的应用研究——人参皂苷成分的质量分析[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(6):771-776.
- [18] 周璇,冯毅凡,郭晓玲. 主成分分析法用于人参皂苷薄层色谱分离的研究[J]. 广东药学院学报,2003,19(2):101-103.
- [19] 戴梦雅,廖晓凤,王一飞. 人参皂苷中 Rg1、Rb1、Ra3、Rd、Re 药代动力学研究[C]. 中国广州:广东省生物医学工程学会成立 32 周年纪念大会暨 2012 广州(国际)生物医学工程学术大会,2012.
- [20] 陈开杰. HPLC 法同时测定参附注射液中人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 的含量[J]. 中国药房,2014,25(40):3827-3829.

(2019-04-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1982 页)

- [16] Swarts SG,Smith GS,Miao L,et al. Effects of formic acid hydrolysis on the quantitative analysis of radiation-induced DNA base damage products assayed by gas chromatography/mass spectrometry[J]. Radiat Environ Biophys,1996,35(1):41-53.
- [17] 郭隆钢,巫少娟,孙帅,等. 人参对照提取物的应用研究——人参皂苷成分的质量分析[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(6):771-776.
- [18] 周璇,冯毅凡,郭晓玲. 主成分分析法用于人参皂苷薄层色谱分离的研究[J]. 广东药学院学报,2003,19(2):101-103.
- [19] 戴梦雅,廖晓凤,王一飞. 人参皂苷中 Rg1、Rb1、Ra3、Rd、Re 药代动力学研究[C]. 中国广州:广东省生物医学工程学会成立 32 周年纪念大会暨 2012 广州(国际)生物医学工程学术大会,2012.
- [20] 陈开杰. HPLC 法同时测定参附注射液中人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 的含量[J]. 中国药房,2014,25(40):3827-3829.

(2018-11-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)