

六味地黄丸 HPLC 指纹图谱建立及主要成分分析

耿 丽¹ 蔡云芳²

(1 南京市胸科医院药学部,南京,210029; 2 常州市金坛区人民医院药剂科,常州,213200)

摘要 目的:通过高效液相色谱法(HPLC)对20个不同批次同一厂家的六味地黄丸进行指纹图谱的建立,并对其主要成分进行分析。方法:所有20个批次的六味地黄丸均按照统一方法配制供试品溶液。本研究进样体积为2 μL;色谱柱C₁₈限定窄径为2.1 mm,短柱限定为100 mm,填料粒径限定为1.7 μm,温控箱将色谱柱的温度限定为35℃。流动相A的主要由0.01%磷酸和超纯水混合而成;流动相B的主要由乙腈和超纯水混合而成,研究中所有高效液相色谱均采用梯度洗脱程序。前期对HPLC法进行常规的方法学考察,当所有方法学考察均可靠良好时,再对所有批次六味地黄丸进行指纹图谱的建立,然后做进一步的相似度分析和主要成分分析。结果:1)六味地黄丸中主要成分梓醇、马钱苷、山药素I均可见良好的分离度,最重要的是这3中成分之间并不存在任何内源性的干扰物质,显示各个成分的专属性均较好。2)对照品线性回归分析结果显示:梓醇对照品回归方程: $Y = 4110X + 798.99$;马钱苷对照品回归方程: $Y = 4201X - 6.0134$;山药素I回归方程: $Y = 2632X + 115.38$ 。3)梓醇、马钱苷和山药素I精密度的RSD值分别为0.32%、0.51%、0.27%;稳定性试验RSD值分别为1.98%、2.13%、1.11%;重复性试验RSD值分别为1.35%、1.16%、1.02%;加样回收试验的RSD值分别为2.37%、1.54%、1.93%,均符合当RSD值<3%时,说明采用HPLC这一测定方法是可靠的。4)建立六味地黄丸HPLC指纹图谱后,经过相似度计算,从S1-S20的相似度均大于0.90,说明20个批次的六味地黄丸的样品相似度良好。5)20批不同批次的六味地黄丸中梓醇、马钱苷和山药素I的含量差异无统计学意义,20个不同批次的六味地黄丸中梓醇、马钱苷和山药素I的含量的平均值分别为 (2.176 ± 0.290) mg/g、 (1.875 ± 0.119) mg/g、 (1.776 ± 0.095) mg/g。结论:采用HPLC建立六味地黄丸指纹图谱,20个不同批次六味地黄丸经过相似度良好,且各主要成分分析间未见明显差异。

关键词 高效液相色谱法;指纹图谱;六味地黄丸;浓缩丸;梓醇;马钱苷;山药素I;主要成分分析

Establishment of HPLC Fingerprint of Liuwei Dihuang Pills and Analysis of Its Main Components

Geng Li¹, Cai Yunfang²

(1 Department of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China; 2 Department of Pharmacy, People's Hospital in Jintan District, Changzhou 213200, China)

Abstract Objective: To establish the fingerprint of Liuwei Dihuang Pills from 20 different batches of the same manufacturer by high performance liquid chromatography (HPLC), and to analyze its main components. **Methods:** All 20 batches of Liuwei Dihuang Pills were prepared into test solutions according to a unified method. In this study, the injection volume was 2 μL, the narrow diameter of column C₁₈ was 2.1 mm, the short column was 100 mm, the particle size of filler was 1.7 μm, and the temperature of column was 35℃ in temperature control box. Mobile phase A was mainly composed of 0.01% phosphoric acid and ultra-pure water, while mobile phase B was mainly composed of acetonitrile and ultra-pure water. Gradient elution procedure was used in all the high performance liquid chromatography studies. Previously, the routine methodology of HPLC was investigated. When all the methodological investigations were reliable and good, the fingerprints of all batches of Liuwei Dihuang Pills were established, and then further similarity analysis and principal component analysis were conducted. **Results:** 1) Catalpol, loganin and batatasin I, the main components of Liuwei Dihuang Pills, showed good resolution. Most importantly, there were no endogenous interfering substances among the 3 components, which showed that the specificity of each component was good. 2) Linear regression analysis showed that Catalpol regression equation: $Y = 4110X + 798.99$; loganin regression equation: $Y = 4201X - 6.0134$; batatasin I regression equation: $Y = 2632X + 115.38$. 3) RSD values of catalpol, loganin and batatasin I precision test were 0.32%, 0.51% and 0.27%; RSD values of stability test were 1.98%, 2.13% and 1.11%; RSD values of repeatability test were 1.35%, 1.16% and 1.02%; RSD values of sample addition recovery test were 2.37%, 1.54% and 1.93% respectively, which were in line with that when RSD values were less than 3%, thus the determination method of HPLC was reliable. 4) After establishing the fingerprint of Liuwei Dihuang Pills by HPLC, the similarity calculated from S1-S20 was greater than 0.90, indicating that the samples of 20 batches of Liuwei Dihuang Pills had good similarity. 5) The contents of catalpol, loganin and batatasin I in 20 batches of Liuwei Dihuang Pills had no significant statistical difference. The average values of catalpol, loganin and batatasin I in 20 batches of Liuwei Dihuang Pills were (2.176 ± 0.290) mg/g, (1.875 ± 0.119) mg/g, (1.776 ± 0.095) mg/g, respectively. **Conclusion:** The fingerprint of Liuwei Dihuang Pills was established by HPLC, and the similarity of 20 batches was greater than 0.90, indicating that the samples of 20 batches of Liuwei Dihuang Pills had good similarity.

基金项目:江苏省预防医学科研课题立项项目(Y2015044)

作者简介:耿丽(1976.11—),女,硕士,主管中药师,研究方向:临床中药学,E-mail:249843093@qq.com

huang Pills was established by HPLC. The similarity of 20 different batches of Liuwei Dihuang Pills was good, and there was no significant difference among the main components.

Key Words High performance liquid chromatography; Fingerprint; Liuwei Dihuang Pills; Concentrated pills; Catalpol; Logannin; Batatsin I; Main components analysis

中图分类号:R284.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.011

医家钱乙在宋代时期的著书《小儿药证直诀》中记载了滋阴补肾良方——六味地黄丸,而这一仅由熟地黄、山茱萸肉、泽泻、干山药、白茯苓、牡丹皮组成的药方,不仅对头晕耳鸣有疗效,对腰膝酸软等肾阴亏虚的病症也屡见奇效^[1-2];现代医学研究更进一步发现六味地黄丸在增强免疫力,改善肾功能等方面的功效^[3-5]。而对六味地黄丸的药物质量控制方面,目前的研究较少,有研究者^[6-7]从没食子酸、芍药苷等方面入手研究六味地黄丸的质量控制标准;然而没食子酸是山茱萸中含有的成分之一,而芍药苷则是牡丹皮的成分之一,均不是这2种药物的主要成分。《中华人民共和国药典》中明确规定了梓醇作为熟地黄的主要有效成分^[8],马钱苷作为山茱萸的主要有效成分^[9],山药素 I 作为干山药的主要有效成分^[10],由于在六味地黄丸中熟地黄、山茱萸肉和干山药作为本方的君臣药,因此本研究主要成分分析从梓醇、马钱苷和山药素 I 入手,并建立六味地黄丸的 HPLC 指纹图谱。现具体报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器 高效液相色谱仪(美国 Agilent 安捷伦科技有限公司,型号:1200-LC);进样器(美国 Agilent 安捷伦科技有限公司,型号:G1329B);四元泵(美国 Agilent 安捷伦科技有限公司,型号:G1311C);电子版分析天平(河南兄弟仪器有限公司,型号:AS220.R2);超纯水系统(美国密理博有限公司,型号:Mili-RO Reference);数字定时超声波清洗器(杭州萧山余祝超声波设备厂,型号:ps—100A)。

1.2 试药 梓醇对照品纯度≥98%(批号:110808-258)和马钱苷对照品纯度≥98%(批号:120801)的药品供应方均是中国食品药品检定研究所;山药素 I 对照品纯度≥98%(批号:51415-00-0)的药品由南京广润生物制品有限公司提供。色谱纯乙腈(美国 Fisher 公司,批号:102489,);色谱纯甲醇(南京化学试剂股份有限公司,批号:23612-57-9)。

1.3 分析药品 六味地黄丸(浓缩丸,北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,国药准字 Z19993068),随机选取 20 个不同批次的六味地黄丸

18070065、18070124、18070003、18070035、18070002、18070025、18070008、18070016、18070057、18070041、18070011、18070064、18070019、18070082、18070111、18070073、18070036、18070029、18070040、18070077 分别标识为 S1、S2、……S20。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 进样体积为 2 μL;色谱柱 C₁₈(色谱柱型号:安捷伦 ZorbaxSB,产品厂家:美国 Agilent 安捷伦科技有限公司),本研究的 C₁₈柱限定窄径为 2.1 mm,短柱限定为 100 mm,填料粒径限定为 1.7 μm,温控箱将色谱柱的温度限定为 35 ℃。流动相 A 的主要由 0.01% 磷酸和超纯水混合而成;流动相 B 的主要由乙腈和超纯水混合而成,研究中所有高效液相色谱洗脱梯度程序均根据表 1 进行。检测波长通过 3D 紫外吸收图谱显示在 256 nm 和 274 nm 时可以检测到较多的吸收峰。见图 1。

表 1 高效液相色谱洗脱梯度程序(流速 0.1 mL/min)

时间(min)	流动相 A	流动相 B
0~15	98%~85%	2%~15%
15~25	85%~75%	15%~25%
25~40	75%~30%	25%~70%
40~50	30%~5%	70%~95%

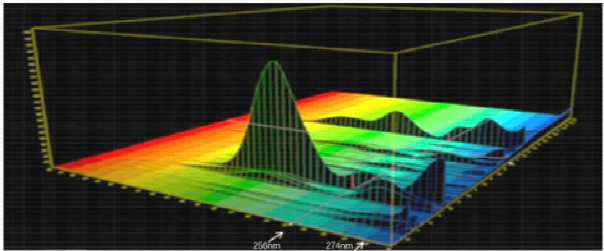


图 1 六味地黄丸 3D 紫外吸收图谱

2.2 对照品溶液的制备 采用电子分析天平精密分别精密称取梓醇对照品、马钱苷对照品和山药素 I 对照品各 5.0 mg,分别放置在用标签标记好 3 个对照品名的 5 mL 容量瓶中,并用色谱纯甲醇定容配制所需浓度,最终得梓醇对照品溶液每毫升含有梓醇 0.25 mg;马钱苷对照品溶液每毫升含有马钱苷 0.15 mg;山药素 I 对照品溶液每毫升含有山药素 I 0.35 mg。将 3 种对照品溶液混合摇匀后,即得混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备 所有批次的六味地黄丸均按照统一方法配制供试品溶液,具体操作如下:首先采用电子分析天平精密称取六味地黄丸 1 g,然后将六味地黄丸在研钵中捣碎成粉末状,将六味地黄丸粉和 10 mL 甲醇混合如锥形瓶中密闭,并于数字定时超声波清洗器中提取 30 min,待冷却后以甲醇补足失重分量,手工摇匀后又在离心机上充分混合 10 min,即得六味地黄丸供试品溶液。

2.4 专属性试验 对六味地黄丸供试品溶液和梓醇对照品溶液、马钱苷对照品溶液和山药素 I 对照品溶液进行专属性试验,本研究结果显示,六味地黄丸中主要成分梓醇、马钱苷、山药素 I 均可见良好的分离度,最重要的是这 3 中成分之间并不存在任何内源性的干扰物质,显示各个成分的专属性均较好。

2.5 线性关系考察 根据对照品溶液配制方法将梓醇对照品溶液、马钱苷对照品溶液和山药素 I 对照品溶液分别根据从高到低的梯度,配制 5 个浓度梯度的对照品溶液,计算并绘制回归方程,方程中纵坐标 Y 是各对照品的峰面积,横坐标 X 是各对照品的浓度,结果显示梓醇对照品溶液、马钱苷对照品溶液和山药素 I 对照品溶液线性关系考察均显示良好。见表 2。

表 2 梓醇、马钱苷和山药素 I 对照品的线性关系考察结果

对照品	回归方程	相关系数	线性范围(μg/mL)
梓醇	$Y = 4\ 110X + 798.99$	0.999 8	4.44 ~ 48.67
马钱苷	$Y = 4\ 201X - 6.013\ 4$	1.000 0	16.16 ~ 304.25
山药素 I	$Y = 2\ 632X + 115.38$	0.999 9	7.40 ~ 240.33

2.6 中间精密度试验 取同一批次同一时间配制的六味地黄丸供试品溶液,连续进样 6 次,检测梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量并换算其各自对应的 RSD 值,结果显示这 3 个主要成分的 RSD 值分别为 0.32%、0.51%、0.27%,符合当 RSD 值 < 3% 时,即说明高效液相色谱仪器的精密度良好。见表 3。

表 3 高效液相色谱仪精密度试验结果

检测次数	梓醇(mg/mL)	马钱苷(mg/mL)	山药素 I(mg/mL)
1	0.566	0.161	0.043
2	0.553	0.166	0.039
3	0.586	0.159	0.046
4	0.571	0.156	0.040
5	0.552	0.160	0.049
6	0.564	0.162	0.044
平均值	0.565	0.161	0.044
RSD(%)	0.32	0.51	0.27

2.7 稳定性试验 选择同一份六味地黄丸供试品溶液,根据静置时间的从短到长(0、2、4、8、12、24 h)

依次检测六味地黄丸中主要成分梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量并换算各成分的 RSD 值,结果显示这 3 个主要成分的 RSD 值分别为 1.98%、2.13%、1.11%,符合当 RSD 值 < 3% 时,即说明六味地黄丸供试品溶液在静置 24 h 内都能保持良好的稳定性。见表 4。

表 4 六味地黄丸供试品溶液的稳定性试验结果

检测时间(h)	梓醇(mg/mL)	马钱苷(mg/mL)	山药素 I(mg/mL)
0	0.037	0.103	0.772
2	0.032	0.109	0.768
4	0.039	0.105	0.765
8	0.031	0.110	0.770
12	0.033	0.107	0.771
24	0.038	0.111	0.769
平均值	0.035	0.108	0.769
RSD(%)	1.98	2.13	1.11

2.8 重复性试验 取 6 份同一批次同一制备方法制备的六味地黄丸供试品溶液,使用同一台高效液相色谱仪器重复测试该供试品溶液,检测六味地黄丸中主要成分梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量并换算各成分的 RSD 值,结果显示这 3 个主要成分的 RSD 值分别为 1.35%、1.16%、1.02%,符合当 RSD 值 < 3% 时,即说明六味地黄丸供试品溶液能够保持良好的重复性。见表 5。

表 5 高效液相色谱仪精密度试验结果

检测样品	梓醇(mg/mL)	马钱苷(mg/mL)	山药素 I(mg/mL)
1	0.617	0.102	0.196
2	0.622	0.106	0.200
3	0.619	0.105	0.197
4	0.616	0.104	0.198
5	0.618	0.109	0.201
6	0.620	0.103	0.199
平均值	0.619	0.105	0.199
RSD(%)	1.35	1.16	1.02

2.9 回收率试验 在含量已知的六味地黄丸供试品溶液中,加入含量相同的对照品溶液,混合均匀后,对混合液和各个对照品溶液分别重复检测 6 次,检测六味地黄丸供试品溶液中主要成分梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量并换算各成分的 RSD 值,结果显示这 3 个主要成分的 RSD 值分别为 2.37%、1.54%、1.93%,符合当 RSD 值 < 3% 时,即说明采用 HPLC 法测定六味地黄丸供试品溶液中主要成分的含量是可靠的。

2.10 样品检测结果
2.10.1 六味地黄丸指纹图谱的建立 以 S20 为参考图谱,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》

将其他批次的六味地黄丸样品的色谱峰与 S20 进行自动匹配,获得 16 个共有峰,生成六味地黄丸 HPLC 指纹图谱。经过相似度计算,从 S1-S20 的相似度分别是 0.899、0.961、0.949、0.923、0.936、0.955、0.889、0.978、0.944、0.967、0.926、0.965、0.914、0.961、0.905、0.971、0.988、0.897,如果保留 2 位小数,所有的样本均大于 0.90,说明 20 个批次的六味地黄丸的样品相似度良好。见图 2。

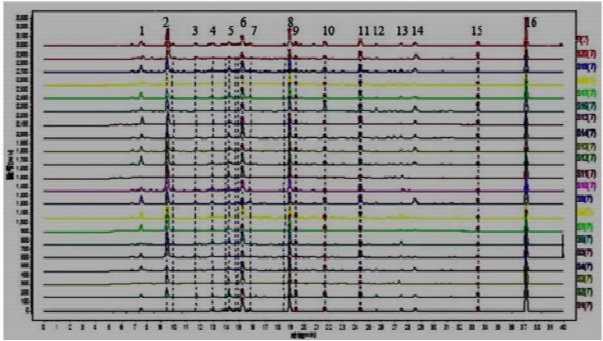


图2 六味地黄丸的 HPLC 指纹图谱

2.10.2 六味地黄丸的主要成分分析结果 20 批不同批次的六味地黄丸中主要成分梓醇、马钱苷和山药素 I 的分析结果显示,各个批次中梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量差异无统计学意义,20 个不同批次的六味地黄丸中梓醇、马钱苷和山药素 I 的含量的平均值分别为 (2.176 ± 0.290) mg/g、(1.875 ± 0.119)mg/g、(1.776 ± 0.095)mg/g。见表 5。

表5 六味地黄丸的主要成分分析结果(mg/g)

样品批次	梓醇	马钱苷	山药素 I
S1	2.221	1.804	1.780
S2	1.936	1.725	1.711
S3	2.108	1.719	1.647
S4	2.056	1.945	1.836
S5	2.204	1.793	1.815
S6	2.018	1.810	1.677
S7	2.087	1.756	1.705
S8	2.025	1.954	1.768
S9	2.623	2.018	1.727
S10	1.934	1.776	1.948
S11	2.211	1.956	1.864
S12	2.837	2.203	1.791
S13	2.396	1.898	1.881
S14	2.047	2.024	1.956
S15	1.953	1.830	1.762
S16	2.027	1.786	1.609
S17	1.941	1.887	1.724
S18	2.890	1.840	1.875
S19	2.012	1.932	1.735
S20	1.992	1.843	1.718
平均值	2.176 ± 0.290	1.875 ± 0.119	1.776 ± 0.095

3 讨论

目前在中药研究的领域中,在研究中药质量控制方面和真伪鉴别方法上,指纹图谱是国内外公认的较好的研究方法^[11]。高效液相色谱法(HPLC)因其信息量丰富而在中药指纹图谱研究中被运用最多最广的方法^[12-13],有研究人员采用高效液相指纹图谱法检测六味地黄丸,采用聚类分析法研究发现不同剂型的六味地黄丸存在明显的 HPLC 指纹图谱差异^[14-16];其他研究人员^[17-19]进通过系统指纹定量法进一步考察不同剂型六味地黄丸的制作工艺,通过比较六味地黄丸浓缩丸、水蜜丸和胶囊等 3 种不同剂型,发现从工艺稳定性角度分析,浓缩丸最好,胶囊次之,而水蜜丸最差;而从六味地黄丸所含化学物质差异性角度分析,则浓缩丸最好,水蜜丸次之,而胶囊的差异性最大。尽管研究人员对不同剂型的六味地黄丸做了大量研究,但是对单一剂型的深入研究仍然不多,因此本研究针对工艺稳定性和化学物质差异性最好的六味地黄丸浓缩丸进行深入研究。本研究随机选取 20 个不同批次同一厂家的六味地黄丸浓缩丸进行 HPLC 指纹图谱研究,并将其编号 S1-S20,以 S20 为参考图谱,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》将其他批次的六味地黄丸样品的色谱峰与 S20 进行自动匹配,获得 16 个共有峰,将生成的六味地黄丸 HPLC 指纹图谱经过相似度计算,结果显示所有的样本相似度均大于 0.90,说明研究中 20 个批次的六味地黄丸的样品相似度良好。

参考文献

[1]孙凤利. 六味地黄丸临床应用情况分析[J]. 内蒙古中医药, 2017,36(5):83-84.

[2]杨滢. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 中西医结合心血管病(连续型电子期刊),2018,6(4):22.

[3]王迪,尚晓玲. 六味地黄丸防治老年病[J]. 中国老年学杂志, 2011,31(3):524-527.

[4]魏群,周萍. 六味地黄丸对老年人细胞免疫衰老的影响[J]. 实用临床医学,2017,18(12):20-21.

[5]刘博. 六味地黄丸免疫调节作用进展[J]. 医药导报,2010,29(8):1051-1053.

[6]段晓丽. 六味地黄丸的药理作用与临床应用[J]. 山西医药杂志, 2009,38(12):1156-1157.

[7]徐明远,贾斌. 六味地黄丸药理作用及临床应用价值探讨[J]. 中国保健营养,2018,28(10):53.

[8]刘长河,李更生,王慧森. 六味地黄丸中梓醇的含量测定[J]. 中医研究,2000,13(3):14-15.

[9]王聪. RP-HPLC 测定六味地黄丸中马钱苷的含量[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(2):146-147.

[10]赵唐娟,陈娟,师彦平. 超声细胞粉碎萃取结合超高效液相色谱用于六味地黄丸的整体分析[J]. 色谱,2017,35(1):32-46.

性药物的溶解,进一步达到促进药效发挥的作用。

综上所述,中药免煎颗粒与中药饮片的主要有效成分含量无明显差异,在临床实际工作中可按照患者的具体情况灵活选用,在保证治疗效果的基础上,尽量实现良好的药学价值。

参考文献

- [1] 李睿,翟华强,田伟兰,等. 中药煮散的历史源流及其与现代配方颗粒的对比性分析[J]. 中国中药杂志,2016,41(5):965-969.
- [2] 王宪英,刘国强,刘洋,等. 免煎颗粒剂与中药饮片治疗风热感冒临床疗效的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国药物经济学,2018,13(8):120-125.
- [3] 赵鑫,韩燕霞,吉军霞,等. 中药免煎颗粒和中药饮片的对比研究概述[J]. 山西职工医学院学报,2017,27(5):62-63.
- [4] 郝磊,李军山,高略,等. 不同企业中药配方颗粒规格的差异及分析[J]. 中国现代中药,2016,18(9):1097-1099.
- [5] 穆瑶,彭其胜,陈欢,等. 葛根、槐花饮片及其免煎颗粒中黄酮类有效成分的含量比较[J]. 贵阳中医学院学报,2017,39(2):19-22.
- [6] 李睿,翟华强,田伟兰,等. 中药煮散的历史源流及其与现代配方颗粒的对比性分析[J]. 中国中药杂志,2016,41(5):965-969.
- [7] 林朝龙,廖琳燕. 中药饮片与免煎单味中药配方颗粒临床使用情况比较[J]. 按摩与康复医学,2015,33(14):78-79.
- [8] Gao J, Zhang J, Qu Z, et al. Study on the mechanisms of the bronchodilator effects of Folium Eriobotryae and the selected active ingredient on isolated guinea pig tracheal strips[J]. Pharm Biol,2016,54(11):2742-2752.
- [9] 常娜,宋芳,马琳琳,等. 中药免煎颗粒剂散装与小剂量包装应用的对比分析[J]. 中医临床研究,2017,9(1):135-136.
- [10] Guan HW, Xu LJ, Dong H, et al. Application of reverse molecular docking technology in target prediction, active ingredient screening and action mechanism exploration of traditional Chinese medicine [J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2017,42(23):4537-4541.
- [11] 任雷生,赵军磊,付旭晖,等. 红光照射联合中药塌渍和他克莫司软膏治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2017,34(3):238-240.
- [12] Yu L, Jin W, Li X, et al. Optimization of Bioactive Ingredient Extraction from Chinese Herbal Medicine Glycyrrhiza glabra: A Comparative Study of Three Optimization Models[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2018,15(2018):6391414-6391415.
- [13] 邱承权. 中药免煎颗粒与中药饮片中有效成分含量比较分析[J]. 中国处方药,2018,16(3):32-33.
- [14] 李燕,吴皓东,黄芩,金银花免煎颗粒与中药饮片不同剂型的对

比研究[J]. 新疆中医药,2018,36(3):37-40.

- [15] Zhang J, Zhang J, Wang S, et al. Development of an Oral Compound Pickering Emulsion Composed of Nanocrystals of Poorly Soluble Ingredient and Volatile Oils from Traditional Chinese Medicine [J]. Pharmaceutics,2018,10(4):170-171.
- [16] Tang T, Yang S, Zhao H, et al. Analysis of traditional Chinese medicine components by high performance liquid chromatography with diode array detection based on double qualitative principles [J]. Se Pu,2018,36(8):766-771.
- [17] Xin T, Su C, Lin Y, et al. Precise species detection of traditional Chinese patent medicine by shotgun metagenomic sequencing [J]. Phytomedicine,2018,1(47):40-47.
- [18] 张永红. 中药免煎颗粒和中药饮片的主要特点及药效比较[J]. 世界临床医学,2016,10(14):149-149.
- [19] Li Q, Sun Y, Guo H, et al. Quality control of the traditional Chinese medicine Ruyi jinhuang powder based on high-throughput sequencing and real-time PCR [J]. Sci Rep,2018,8(1):8261-8262.
- [20] 张斐妹,蔡舒婷,舒忻,等. 中药配方颗粒的临床运用概况与未来趋势[J]. 中国医药导报,2016,13(16):70-73.
- [21] Wang N, Tan HY, Chan YT, et al. Identification of WT1 as determinant of hepatocellular carcinoma and its inhibition by Chinese herbal medicine Salvia chinensis Benth and its active ingredient protocatechualdehyde [J]. Oncotarget,2017,8(62):105848-105859.
- [22] Huang L, Li H, Xie D, et al. Personalizing Chinese medicine by integrating molecular features of diseases and herb ingredient information; application to acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget,2017,8(26):43579-43591.
- [23] Hou F, Wen L, Peng C, et al. Identification of marine traditional Chinese medicine dried seahorses in the traditional Chinese medicine market using DNA barcoding [J]. Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal,2018,29(1):107-112.
- [24] 任树林,贺佩瑾. 薄芝糖肽注射液、注射用血塞通联合水蛭免煎颗粒治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕的临床观察[J]. 河北中医,2018,40(2):196-200.
- [25] Li Y, Wang J, Lin F, et al. A Methodology for Cancer Therapeutics by Systems Pharmacology-Based Analysis: A Case Study on Breast Cancer-Related Traditional Chinese Medicines [J]. PLoS One,2017,12(1):169363-169364.
- [26] Hitomi S, Ono K, Terawaki K, et al. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels [J]. Pharmacol Res,2017,3(117):288-302.

(2018-10-25 收稿 责任编辑:杨阳)

(上接第 2878 页)

- [11] 陈露,张晓萌,林秋婕,等. 指纹图谱在中药质量控制中的研究进展[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊),2017,4(45):8909-8910.
- [12] 印成霞. 超高效液相色谱法在药物分析中的应用研究[J]. 中国实用医药,2013,8(23):230-231.
- [13] 张洪秀. 高效液相色谱法在药品检验中的应用效果评价[J]. 化工管理,2016,29(3):210-210.
- [14] 孙国祥,杨婷婷. 用高效液相色谱指纹图谱定量评价 4 种不同剂型六味地黄丸质量和工艺差异[J]. 中南药学,2010,8(2):148-154.

[15] 王喜军,张宁,孙晖. 六味地黄丸指纹图谱的研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(10):1004-1005.

- [16] 陈斌,李军会,臧鹏,等. 六味地黄丸指纹图谱的近红外光谱分析方法的建立[J]. 光谱学与光谱分析,2010,30(8):2124-2128.
- [17] 赵新峰,孙毓庆. 六味地黄丸的高效液相色谱/电喷雾电离-质谱分析[J]. 色谱,2003,21(5):500-502.
- [18] 成洪达,唐涛,李彤,等. 六味地黄丸的串联双检测器高效液相色谱分析[J]. 分析科学学报,2008,24(6):677-680.
- [19] 赵洪芝,孟宪生,叶挺祥,等. 六味地黄丸的 HPLC 指纹图谱和模式识别研究[J]. 中草药,2010,41(1):48-51.

(2019-03-19 收稿 责任编辑:王明)