

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.19.010

红荷山葡降脂胶囊制备工艺及含量测定方法研究

孙思琪, 李 想, 刘晓云, 任雪阳, 王 宇, 董 英, 马嘉慕,
宋若兰, 范琦琦, 魏 静, 于啊香, 王秀环, 折改梅[△]

(北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

摘要:目的 优化红荷山葡降脂胶囊的制备工艺,并建立测定方中君药红曲的指标性成分洛伐他汀含量的高效液相色谱法。方法 采用单因素试验,以休止角、吸湿性、堆密度、样品颜色等为考察指标,筛选最佳辅料、配比及混合时间,并确定胶囊型号及装量。色谱柱为 Thermo Hypersil GOLD C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(75:25, V/V)等度洗脱,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 237 nm,柱温为 30 ℃,进样量为 10 μL。结果 最优制备工艺条件为原料粉(红曲粉+荷叶-山楂共煎提取物+葡萄籽提取物)-药用糊精-二氧化硅(44:1:3, m/m/m),混合 20 min;3 批小试样品中洛伐他汀含量的平均值为 22.31 mg/g。堆密度为 0.46 g/mL,空心胶囊选择 0 号胶囊,装量规格为每粒 0.34 g。洛伐他汀溶液质量浓度在 9~90 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($R^2=1$, $n=8$);精密性、稳定性、重复性、加样回收试验的 RSD 均小于 3.0%。结论 优化的制备工艺操作简便,工艺合理可行,可为大生产提供科学依据。所建立的含量测定方法操作简便,结果准确,稳定性和重复性均较好,可用于红荷山葡降脂胶囊的质量控制。

关键词:红荷山葡降脂胶囊;洛伐他汀;制备工艺;含量测定;高效液相色谱法

中图分类号:R932;R286.0;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)19-0034-05

Preparation Process and Content Determination Method of Hongheshanpu Lipid-Lowering Capsules

SUN Siqi, LI Xiang, LIU Xiaoyun, REN Xueyang, WANG Yu, DONG Ying, MA Jiamu, SONG Ruolan, FAN Qiqi, WEI Jing, YU Axiang,

WANG Xiuhuan, SHE Gaimei

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 102488)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Hongheshanpu Lipid-Lowering Capsules, and to establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the content determination of lovastatin, an index component of Monascus. **Methods** Single factor test was used to screen the best excipient, ratio and mixing time, and determine the model and loading capacity of the capsule with angle of repose, hygroscopicity, pile density and sample color as the inspection indexes. The chromatographic column was Thermo Hypersil GOLD C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was methanol-water (75:25, V/V) with isocratic elution, the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 237 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. **Results** The optimum preparation conditions were as follows: raw material powder (Monascus powder + Nelumbinis Folium - Hawthorn co-decocted extract + Vitis Fructus extract) - medicinal dextrin silica (44:1:3, m/m/m), mixed for 20 min. The average content of lovastatin in three batches of small test samples was 22.31 mg/g. The bulk density was 0.46 g/mL. Capsule No. 0 was canned, and the loading specification was 0.34 g per capsule. The mass concentration of lovastatin solution showed a good linear relationship with the peak area in the range of 9-90 μg/mL ($R^2=1$, $n=8$). The RSDs of precision, stability, repeatability and recovery tests were less than 3.0%. **Conclusion** The optimized preparation process is simple, reasonable and feasible, and can provide a scientific basis for large-scale production. The established method for content determination is simple, accurate, stable and reproducible, which can be used for the quality control of Hongheshanpu Lipid-Lowering Capsules.

Key words: Hongheshanpu Lipid-Lowering Capsule; lovastatin; preparation process; content determination; HPLC

拟开发的红荷山葡降脂胶囊的主要原料为红曲、荷叶、山楂、葡萄籽提取物。方中红曲原粉入药,为君药,归脾、大肠、肝经,可化浊降脂、活血化瘀,常用于治疗痰阻血瘀所致高脂血症,也可用于高脂血症及动脉粥样硬化所致的其他心脑血管疾病的辅助治疗^[1],其主要调脂活性成分为他汀类化合物^[2-5]。荷叶与山楂共为臣药,荷叶归肝、脾、胃经,可清暑化湿、降脂^[6],具有调节血脂作用的活性成分为黄酮类化合物和生物碱类化合物^[7-10];

山楂归脾、胃、肝经,可行气散瘀、化浊降脂^[11],具有调血脂作用的活性成分为黄酮类化合物^[11-12]。葡萄籽提取物为佐药,主要化学成分为葡萄籽低聚原花青素,可抗氧化、抗炎、保护心血管等^[13-14],其与红曲复配物对高脂血症模型大鼠有明显调脂作用^[15-16]。他汀类成分是他汀类化合物的主要调脂成分^[4,17],检测时常以洛伐他汀作为调脂作用的指标性成分^[18]。目前,市场含红曲的调脂类保健食品主要非法添加药物为外源性洛伐他汀^[19]。《关于

第一作者:孙思琪,女,硕士,研究方向为中(民族)药药效成分和新药创制,(电子信箱)sunsiqi1279@163.com。

[△]通信作者:折改梅,女,博士,研究员,研究方向为中(民族)药药效成分和新药创制,(电子信箱)shgaimai@126.com。

以红曲等为原料保健食品产品申报与审评有关事项的通知》国食药监许[2010]2号规定产品中总洛伐他汀每日推荐量不超过10 mg。因此,选用洛伐他汀作为红荷山葡降脂胶囊主要质量控制指标最合理。荷叶与山楂共煎(水提)更有利于荷叶中有效成分的溶出,增加提取效率^[20]。本课题组前期已优化并建立了荷叶-山楂共煎提取物制备工艺与质量控制方法,采用自制的荷叶-山楂共煎提取物,且不再对红荷山葡降脂胶囊中的荷叶和山楂设含量测定项。葡萄籽提取物为采购原料,已依据《植物提取物 葡萄籽提取物(葡萄籽低聚原花青素)》SW/T 1-2005对原料进行含量测定,均符合标准,为合格品。本研究中拟以红曲粉、荷叶-山楂共煎提取物和葡萄籽提取物为原料组合,采用休止角、吸湿性、样品颜色、洛伐他汀含量、堆密度为考察指标,筛选最佳填充剂、配比、混合时间,并确定胶囊型号及装量,测定胶囊内容物的临界相对湿度;采用高效液相色谱(HPLC)法对方中君药红曲的指标性成分洛伐他汀进行含量测定,为红荷山葡降脂胶囊的工业化生产和临床应用提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

S6000型高效液相色谱仪(北京华谱科仪科技有限公司);BT25S型分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司,精度为0.01 mg);CP224C型电子天平(常州奥豪斯仪器有限公司,精度为0.1 mg);ES-2001P型电子天平(长沙湘平科技发展有限公司,精度为0.01 g);KQ-250DB型超声清洗仪(昆山超声仪器有限公司,功率为200 W,频率为40 kHz);ASTM-D1895型休止角测定仪(东莞奥祥仪器设备有限公司);YG-3KG型小型干粉混合机(进杰工业设备有限公司);X25T15型恒温烘箱(联泰仪器有限公司);BJ-2型崩解时限测定仪(天津天光光学仪器有限公司);S-400型胶囊填充板(惠普金胶囊设备有限公司);80目标标准检验筛(绍兴市上虞纱筛厂)。

1.2 试剂

红曲粉(武汉佳成生物制品有限公司,批号为171123161);山楂-荷叶提取物(自制,批号为2018001);葡萄籽提取物(西安三江生物工程有限公司,批号为20180328);红荷山葡降脂胶囊(自制,批号分别为201801,201802,201803);洛伐他汀对照品(成都普瑞法科技开发有限公司,批号为PRF9062041,纯度为99.21%);药用糊精(山东聊城华阳医药辅料有限公司,批号为2018040102);麦芽糊精(批号为20180426);玉米淀粉(批号为201801193),均购自秦皇岛骊骅淀粉股份有限公司;预胶化淀粉(批号为180108),微晶纤维素

(批号为180409),硬脂酸镁(批号为180508),均购自安徽山河药用辅料股份有限公司;二氧化硅(天津龙华诚信粉体技术有限公司,批号为18010889);滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司,批号为171218);甲醇(色谱纯,Fisher公司);水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 洛伐他汀含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Thermo Hypersil GOLD C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(75:25, V/V),等度洗脱;流速:1.0 mL/min;检测波长:237 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.1.2 溶液制备

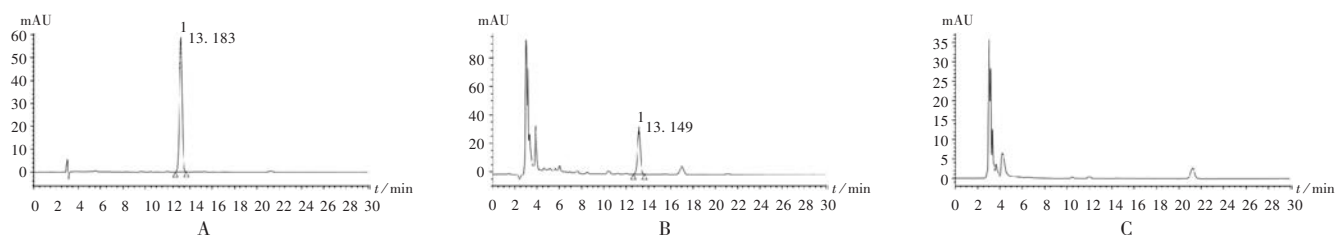
取洛伐他汀对照品,精密称定,加甲醇制成质量浓度为45 μg/mL的溶液,即得对照品溶液。取20粒胶囊内容物,混匀,研细,取500 mg,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入75%乙醇10 mL,密塞,称定质量,超声处理20 min,放冷,再称定质量,用75%乙醇补足减失的质量,摇匀,离心(转速为2 000 r/min)5 min,精密量取上清液3 mL,加在中性氧化铝柱(200~300目,4 g,内径为0.9 cm)上,用22 mL甲醇洗脱,收集洗脱液,置25 mL容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。按工艺制备不含红曲粉的样品,按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

2.1.3 方法学考察^[21]

专属性试验:分别精密吸取2.1.2项下对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量,按2.1.1项下色谱条件进样测定。结果供试品溶液色谱中,在与对照品高效液相色谱相应位置的色谱峰保留时间基本一致,阴性对照在此保留时间无色谱峰,表明其他成分不干扰洛伐他汀的含量测定,方法专属性良好。色谱图见图1。

线性关系考察与检测限确定:将质量浓度为180 μg/mL的洛伐他汀对照品贮备液配制成质量浓度分别为90.00, 63.00, 54.00, 45.00, 36.00, 27.00, 18.00, 9.00 μg/mL的系列对照品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以洛伐他汀对照品溶液质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 21\,995X - 4\,026$ ($R^2 = 1$, $n = 8$)。结果表明,洛伐他汀对照品溶液质量浓度在9~90 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。精密量取2.1.2项下对照品溶液适量,系列稀释后进行测定,以信噪比(S/N)为3:1时的质量浓度为检测限,结果检测限为0.09 μg/mL。

精密度试验:精密吸取2.1.2项下对照品溶液,按2.1.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果峰面积的RSD为1.49% ($n = 6$),表明仪器精密度高。



1. 洛伐他汀
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图 1 专属性试验高效液相色谱图

1. lovastatin

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatogram of the specific test

稳定性试验:按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,分别于 0,2,4,6,12 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果峰面积的 RSD 为 1.67% ($n=5$),表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

重复性试验:按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,平行 6 份,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果峰面积的 RSD 为 0.76% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(批号为 201801)内容物适量,精密称定,精密加入实际含量为 50%,100%,150% 的洛伐他汀对照品,依法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定。结果洛伐他汀的平均加样回收率分别为 103.00%,101.37%,102.29%, RSD 分别为 1.64%,2.72%,1.40% ($n=6$),表明方法回收良好,符合要求。

2.2 制剂工艺研究

2.2.1 原料粉制备

将红曲粉、山楂-荷叶共煎提取物和葡萄籽提取物按处方比例用混合机预混 20 min。

2.2.2 辅料筛选

1) 填充剂筛选

休止角测定:依据《表面活性剂 粉体和颗粒休止角的测量》GB11986-89,采用固定漏斗法测定休止角。在水平板上方 75 mm 处固定颈内径 10 mm 的漏斗,先将漏斗颈堵住,再倒入 150 mL 样品,打开漏斗颈并让粉体流动,用搅拌机缓慢搅拌,下方由直径 100 mm 的塑料容器承接,流动停止后 2 min 测量粉体的锥形高度(h , mm),按 $\psi = \arctan(h/50)$ 计算锥形的休止角(ψ),考察各处方粉的流动性。结果见表 1。

吸湿率测定:将称量瓶烘至恒重,冷却,准确称定质量,加入粉末,在底部均匀摊开,厚度为 2 mm,打开瓶盖,105 °C 烘 5 h 至恒重,取出,干燥器冷却,准确称定质量。另将底部盛有 NaCl 过饱和溶液的干燥器放入 25 °C 恒温培养箱内恒温培养 24 h,此时恒温培养箱内的相对

表 1 不同填充剂处方休止角测定结果 ($n=5$)

Tab. 1 Determination results of repose angles with different filler prescriptions ($n=5$)

处方编号	填充剂	平均休止角	处方编号	填充剂	平均休止角
1	玉米淀粉	51.55°	4	麦芽糊精	51.37°
2	药用糊精	50.84°	5	预胶化淀粉	50.12°
3	微晶纤维素	51.51°			

湿度为 75%,将烘至恒重的混合粉瓶放入干燥器内,打开称量瓶,放入干燥器上部,于 25 °C 恒温培养箱内保存。分别于 0,2,4,6,12,24 h 时称量 1 次,按吸湿率(%) = [(吸湿后混合粉质量 - 吸湿前混合粉质量)/吸湿前混合粉质量] × 100% 计算各时间点的吸湿率,考察各处方粉末的吸湿性。结果见图 2。

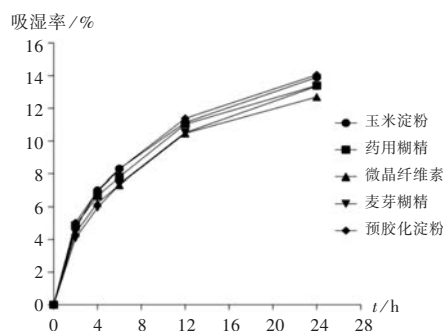


图 2 不同填充剂处方吸湿率测定结果

Fig. 2 Determination results of moisture absorption percentage with different filler prescriptions

由表 1 可知,按粉末的流动性改善程度填充剂排序为玉米淀粉 < 微晶纤维素 < 麦芽糊精 < 药用糊精 < 预胶化淀粉。由图 2 可知,按吸湿性改善程度填充剂排序为预胶化淀粉 < 玉米淀粉 < 药用糊精 < 麦芽糊精 < 微晶纤维素。综合流动性和吸湿性指标,结合成本分析,最终选定药用糊精为本处方的填充剂。另外,不同辅料处方的休止角均大于 40°,流动性差,需加入润滑剂改善处方粉末的流动性。

2) 润滑剂筛选

结合预试验结果,以硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅为

润滑剂,按原料粉-药用糊精-润滑剂(44:3:1, $m/m/m$)组成处方,依法测定休止角,考察不同润滑剂处方的流动性。结果见表 2。可见,润滑剂二氧化硅对处方流动性的改善效果最佳。

表 2 不同润滑剂处方休止角测定结果($n=5$)

Tab. 2 Determination results of repose angles with different lubricant prescriptions($n=5$)

处方编号	润滑剂	平均休止角
6	硬脂酸镁	48.77°
7	滑石粉	50.04°
8	二氧化硅	41.28°

3) 辅料用量考察

考虑原料药的临床用量、山楂-荷叶共煎提取物的出膏率、处方的日服用剂量和服用次数等因素,结合预试验结果,以玉米淀粉、糊精、微晶纤维素、麦芽糊精、预胶化淀粉为填充剂,计算出所用原料与辅料的比例为 11:1(m/m)。结合预试验结果,依法测定休止角,考察不同填充剂和润滑剂配比处方粉末的流动性,结果见表 3。可见,原料粉-药用糊精-二氧化硅(44:1:3, $m/m/m$)的平均休止角小于 40°,说明该处方粉末的流动性较好,可满足填充时对流动性的要求。

表 3 不同辅料用量处方休止角测定结果($n=5$)

Tab. 3 Determination results of repose angles with different excipient prescriptions($n=5$)

处方编号	处方配比	平均休止角
9	原料粉-药用糊精(44:4, m/m)	50.21°
10	原料粉-药用糊精-二氧化硅(44:3:1, $m/m/m$)	41.28°
11	原料粉-药用糊精-二氧化硅(44:2:2, $m/m/m$)	40.69°
12	原料粉-药用糊精-二氧化硅(44:1:3, $m/m/m$)	39.58°

2.2.3 处方粉末混合时间

配方原料粉与辅料按比例置混合机中,分别混合 5,10,20 min,观察混合程度,依法测定休止角。结果见表 4。可见,当粉末混合 20 min 时粉末色泽均匀,休止角较小。取混合 20 min 的样品,按五点法取样,即将所有样品摊成正方形,取左上、右上、左下、右下、中间 5 个点,按 2.1.1 项下色谱条件测定洛伐他汀含量并计算 RSD,以 $RSD \leq 3\%$ 为合格。结果洛伐他汀的含量分别为 21.84, 21.75, 21.74, 21.70, 21.64 mg/g, RSD 为 0.29%。

表 4 处方粉末混合时间考察结果($n=5$)

Tab. 4 Investigation on mixing time of prescription powder($n=5$)

样品	混合时间	颜色	平均休止角
1	5 min	呈深棕红色,色泽不均匀,有色斑和花纹	41.11°
2	10 min	呈深棕红色,色泽较均匀,有色斑无花纹	40.08°
3	20 min	呈深棕红色,色泽均匀,无色斑和花纹	39.88°

2.2.4 堆密度测定和胶囊型号选择

采用量筒法^[22]测定,取处方粉末 10.0 g,置 50 mL 量筒中,将量筒由 5 cm 的高度落在木板上,反复 5 次振动,记录药粉的体积。按公式堆密度=药粉质量(g)/药粉体积(mL)计算,得平均堆密度为 0.46 g/mL。结合实际日服用剂量及次数,每粒装 0.34 g 内容物,得药粉体积为 0.74 mL,而 0 号空心胶囊容积为 0.75 mL,可满足装量要求。故本品空心胶囊选择 0 号胶囊。

2.2.5 胶囊内容物临界相对湿度测定

取干燥至恒重的胶囊内容物 2 g,精密称定,置已恒重的称量瓶中,打开瓶盖,放入底部分别盛有 $MgCl_2$, K_2CO_3 , NaBr, NaCl, KCl, KNO_3 的干燥器内,使相对湿度分别为 33%, 43%, 57%, 75%, 84%, 92%, 于恒温 25 °C 的环境中放置 7 d,取出,称定质量,计算吸湿率。以相对湿度(X)为横坐标、吸湿率(Y)为纵坐标绘制粉末的吸湿平衡曲线,得粉末的临界相对湿度,结果见图 3。可见,其临界相对湿度为 84%。

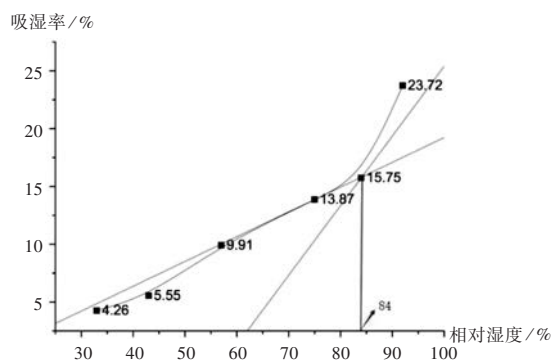


图 3 处方粉末吸湿平衡曲线

Fig. 3 Moisture absorption equilibrium curve of prescription powder

2.3 成型工艺验证

按优化的成型工艺制备 3 批小试样品(批号分别为 201801, 201802, 201803),参照 2015 年版《中国药典(四部)》^[22]考察胶囊罐装成品率、装量差异和崩解时限,结果 3 批小试样品胶囊的成品率、装量差异和崩解时限均符合规定,说明该制剂方法稳定可行。按 2.1.1 项下色谱条件,测得 3 批小试样品洛伐他汀的平均含量为 22.31 mg/g。

3 讨论

3.1 中医辨证

现代中医理论多将高脂血症归属于痰浊、眩晕、血浊、胸痹等范畴^[23-24],认为其病因病机为脂膏生于水谷,随津液输布全身,其病位在血脉,与肝、脾、肾三脏相关^[25-27]。临床辨证时多将病因归于肝肾亏虚、脾虚痰浊、气滞血瘀,为本虚标实、虚实夹杂症,治疗原则主要为化痰降浊、化痰健脾、滋阴养血、补益肝肾等^[28-32]。红荷山葡萄降脂胶囊方中红曲、荷叶、山楂、葡萄籽提取物协

同增效,益气健脾,补益肝肾,清热化痰降浊,活血化痰通络,标本兼顾,辅助调脂。

3.2 制备工艺条件选择

通过考察成型工艺不同处方的吸湿性和流动性,确定了制剂的辅料及其配比,通过测定不同混合时间下粉末的休止角和粉堆各部位中君药红曲指标性成分洛伐他汀的含量,确保填充粉的均一性。本研究结果显示,混合 20 min 时已完全混匀,处方粉末休止角小于 40°,流动性较好,可直接填充胶囊。当休止角接近 40°,若后续放大工艺后成型困难,可对胶囊内容物进行制粒。根据处方粉末堆密度和每日用量,选择 0 号胶囊。研究结果显示,胶囊内容物的临界相对湿度为 84%,故在生产过程中建议控制相对湿度在 80% 以下,并对包装材料和成品做好防潮,以免影响产品质量。按优选工艺制备 3 批小试样品,其成品率、装量差异和崩解时限均符合规定,表明该制剂成型工艺稳定、适用、可靠。

3.3 含量测定条件选择

采用 HPLC 全波长扫描法测定,结果 237 nm 波长下洛伐他汀的检测灵敏度较高、峰形较好,故选择 237 nm 作为检测波长。色谱条件优化时,考察不同柱温(20, 25, 30 °C)对洛伐他汀含量测定的影响,结果无明显影响,但 30 °C 时指标成分的峰形较好,故柱温选择 30 °C。流动相比例优化时,考察甲醇-水(70:30, 75:25, 80:20, V/V)对洛伐他汀含量测定的影响,结果选用甲醇-水(75:25, V/V)时出峰时间适中,峰形较好,洛伐他汀色谱峰与相邻峰分离度均大于 1.5。

3.4 方法评价

该制剂工艺操作简便,工艺合理可行,可为红荷山葡降脂胶囊保健食品的大规模生产提供参考。所建立的红曲指标性成分洛伐他汀含量测定方法操作简便,结果准确,稳定性和重复性均较好,可用于红山葡降脂胶囊的质量控制。

参考文献

[1] 张书君,密伟琦,陈璐佳. 中药红曲治疗不同中医体质分型高脂血症疗效观察[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(8):56-59.
[2] 周香珍,林书发,何书华. 红曲药理学评价研究进展[J]. 中国现代中药,2016,18(7):936-941.
[3] 姜冰洁,许贇荣,张薄博,等. 降脂红曲产品质量标准的探讨[J]. 中草药,2015,46(3):453-456.
[4] 王玲,吴军林,吴清平. 红曲降血脂功能的研究及应用概况[J]. 食品工业科技,2014,35(8):387-389.
[5] 肖顺丽. 安脂康胶囊的制备工艺及质量标准研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:31-275.
[7] 程婷婷,原新博,惠小涵,等. 荷叶生物碱成分及其调脂机制研究进展[J]. 中草药,2019,50(8):1998-2003.

[8] 邢毅. 荷叶碱的提取分离及荷叶提取物降血脂功能研究[D]. 无锡:江南大学,2019.
[9] 范婷婷. 荷叶生物碱类物质降脂减肥活性研究[D]. 杭州:浙江大学,2013.
[10] 赵昕岚. 荷叶中总黄酮和荷叶碱提取纯化工艺研究[D]. 长沙:湖南农业大学,2013.
[11] 罗嘉琪,许滨,陈雨,等. 山楂药材中八种降血脂有效成分的提取与 HPLC 含量测定[J]. 广东化工,2017,44(4):17-20.
[12] 董琼. 山楂饮片质量评价及降血脂作用的研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.
[13] 周承福,汪水平,黄棋,等. 葡萄籽提取物的生物活性及在动物生产中的应用[J]. 饲料研究,2021,44(1):128-132.
[14] 秦启杰,张震文,彭晓明. 原花青素对心血管疾病防治作用的研究进展[J]. 现代医药卫生,2021,37(1):72-75.
[15] 饶华,蔡显峰,王曼莹. 旨净胶囊 2 种配方对高脂血症模型大鼠的降脂作用研究[J]. 今日药学,2015,25(2):107-109.
[16] 江璐,李素君,刘宗林,等. 红曲与葡萄籽原花青素混合剂对动脉粥样硬化大鼠血脂的影响[J]. 食品科学,2008(7):420-423.
[17] 马祖兵,孙强,李小芳,等. 红曲降脂成分他汀类物质检测方法的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(23):228-234.
[18] 李雪梅,薛岚,符鹏,等. HPLC 法测定血脂康胶囊中洛伐他汀和洛伐他汀酸的含量[J]. 中国药师,2012,15(2):164-166.
[19] 田甜,覃艳淑,赵德恩,等. 食品和保健食品中非法添加药物的筛查探究[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(3):1200-1208.
[20] 栗焕焕,任晓亮,王萌,等. 复方血脂宁配伍对主要活性成分溶出变化规律的影响[J]. 中草药,2017,48(23):4885-4890.
[21] 郭洁,贾伯阳,张蓉,等. 国产保健食品原料与功效/标志性成分分析[J]. 食品研究与开发,2018,39(24):218-224.
[22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:6-118.
[23] 朱学云,庄德成,卞善述,等. 高脂血症中医辨证分型与血液流变学指标的相关性研究[J]. 湖南中医药导报,2001(7):355-357.
[24] 孙天福,马仁生. 袁海波教授治疗高脂血症学术思想及经验[J]. 中医研究,2004,17(2):41-44.
[25] 林来胜. 中医对高脂血症的认识及治疗探讨[J]. 陕西中医,2001,22(2):94-95.
[26] 陈志惠,吴小玲. 高脂血症中医证治研究概述[J]. 福建中医药,1993,24(4):56-59.
[27] 关宝莲,齐红羽. 高脂血症的中医辨证分型研究[J]. 山西中医,2005,21(1):41-42.
[28] 郭姣,朴胜华. 从高脂血症发病年轻化趋势探讨其中医发病机制[J]. 中医药信息,2008,25(6):4-6.
[29] 尹方,陈学忠,杨俐. 从肾虚血瘀辨治高脂血症[J]. 四川中医,2006,24(1):25-26.
[30] 钱卫东,庄德成,朱学云,等. 高脂血症中医病因病机探讨[J]. 湖北中医杂志,2001,23(11):5-6.
[31] 熊文生,李任先,刘国普,等. 辨治高脂血症重在理脾化痰[J]. 新中医,1996,28(11):5-6.
[32] 吴研. 对高脂血症“病在血液,根在脾胃”的认识[J]. 中医杂志,2004,45(2):155.

(收稿日期:2021-02-26;修回日期:2021-03-31)