

中图分类号: R932; R284.1; R286.0
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.020

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0092-04



高效液相色谱法测定蒲公英中菊苣酸含量的不确定度评定

赵贵琴, 冷崇姣, 赵悦, 徐洋

(重庆市永川食品药品检验所, 重庆 402160)

摘要:目的 建立高效液相色谱(HPLC)法测定蒲公英中菊苣酸含量的不确定度评定方法。方法 按照2020年版《中国药典(一部)》中蒲公英含量测定方法,建立相应数学模型,找出影响测定不确定度的因素,计算合成标准不确定度和扩展不确定度。结果 在95%置信概率情况下,HPLC法测定蒲公英含量的合成标准不确定度为0.01%,扩展不确定度为0.02%,结果表示为 $(0.14 \pm 0.02)\%$,包含因子(k)为2。结论 供试品溶液稀释体积是影响测量结果的主要因素。通过不确定度的评估,可及时发现和控制检验风险环节,提高检验结果的准确性,为检验检测报告质量的合理评价提供可靠依据。

关键词: 高效液相色谱法; 蒲公英; 菊苣酸; 含量; 不确定度

Uncertainty Evaluation of Content Determination of Cichoric Acid in Taraxaci Herba by HPLC

ZHAO Guiqin, LENG Chongjiao, ZHAO Yue, XU Yang

(Yongchuan Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 402160)

Abstract: **Objective** To establish an evaluation method for the content uncertainty of cichoric acid in Taraxaci Herba by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Methods** According to the content determination method of Taraxaci Herba in the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume I), a corresponding mathematical model was established to identify the influencing factors of the uncertainty, and the synthetic standard uncertainty and expanded uncertainty were calculated. **Results** Under the condition of 95% confidence probability, the synthetic standard uncertainty of the HPLC method for the content determination of Taraxaci Herba was 0.01%, the expanded uncertainty was 0.02%, and the result was expressed as $(0.14 \pm 0.02)\%$, with a coverage factor (k) of 2. **Conclusion** The dilution volume of the test solution is the main factor affecting the measurement results. By evaluation of uncertainty, the inspection risk links can be identified and controlled in time, and the accuracy of the inspection results can be improved, which can provide a reliable basis for the reasonable evaluation of the quality of the inspection and testing reports.

Key words: HPLC; Taraxaci Herba; cichoric acid; content; uncertainty

第一作者: 赵贵琴, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药品质量与安全, (电子信箱)497081541@qq.com。

参考文献

- [1] 刘剑, 王婷, 黄河, 等. 肾石通颗粒联合体外冲击波碎石治疗输尿管结石湿热证的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(8): 1280-1284.
- [2] 王小娟. 肾石通颗粒配合经皮肾镜钬激光碎石术治疗多发性肾结石的疗效研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(29): 176-179.
- [3] 姜文月, 韩淑丽, 唐明哲, 等. 肾石通颗粒对大鼠草酸钙结石模型的药效作用及机制研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(6): 130-131.
- [4] WS₃-B-0304-90, 中华人民共和国卫生部药品标准: 中药成方制剂(第二册)[S].
- [5] 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, 2020.
- [6] 邱宏聪, 刘布鸣, 张华, 等. 复方金钱草颗粒的二次开发研究进展[J]. 广西科学, 2022, 29(1): 45-51.
- [7] 陆绍铭, 徐鑫, 薛倩倩, 等. 基于超高效液相色谱-紫外检测定量指纹图谱结合化学模式识别的复方金钱草颗粒质量评价[J]. 色谱, 2022, 40(12): 1102-1110.
- [8] 张智源, 左庆军, 宋旭, 等. 金钱草提取物介导P38MAPK通路对大鼠草酸钙结石形成的干预效果及机制研究[J]. 四川中医, 2022, 40(10): 55-58.
- [9] 张哲, 孙卓然, 潘鹏超, 等. 复方金钱草颗粒化学成分UHPLC-Q-TOF/MS分析[J]. 药实践杂志, 2022, 40(2): 146-156.
- [10] 韩丽丽, 孙俊英, 李飞. 金钱草茎、叶中槲皮素、山柰素及其重金属含量测定对比研究[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(5): 89-92.
- [11] 陈云, 徐璐娜, 王翰华, 等. 基于HPLC指纹图谱的不同产地金钱草及其地方习用品与混用品的鉴定研究[J]. 中草药, 2022, 53(14): 4504-4511.
- [12] 钟鸣, 柴玲. 广金钱草化学成分及药理作用研究进展[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 80-83.
- [13] 贾小舟, 杨小龙, 梁月仪, 等. 广金钱草药材的UPLC特征图谱及其质量评价[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 45-50.
- [14] 黄盼, 周改莲, 周文良, 等. 广金钱草的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 135-139.

(收稿日期: 2023-03-07; 修回日期: 2023-07-14)

蒲公英为菊科植物蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand – Mazz. 碱地蒲公英 *Taraxacum borealisinense* Kitam. 或同属数种植物的干燥全草, 2020年版《中国药典(一部)》含量测定项下将指标性成分由咖啡酸更改为菊苣酸^[1]。为此, 本研究中基于《测量不确定度评定与表示》(JJF 1059. 1 – 2012)^[2]、《化学分析中不确定度的评估指南》(CNAS – GL006: 2019)^[3]及《常用玻璃量器检定规程》(JJG 196 – 2006)^[4], 并参考文献[5 – 10], 采用高效液相色谱(HPLC)法测定蒲公英的含量, 进行不确定度分析, 找出试验过程中的影响因素, 提高测定数据的准确性, 为检验检测报告的合理评价提供可靠依据。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UltiMate 3000型高效液相色谱仪(美国Thermo Scientific 仪器有限公司); XP205型电子天平(梅特勒 – 托利多仪器 <上海> 有限公司, 精度为十万分之一); Milli – QDirect8型超纯水机(美国Millipore公司); IDH20型超声波提取器(爱安姆科技北京有限公司, 功率为400 W, 频率为40 kHz)。

1.2 试药

蒲公英饮片(某药业有限公司, 批号为220701); 菊苣酸对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为111752 – 202105, 含量为98.3%); 甲醇、甲酸均为色谱纯, 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters XBridge Shield RP18柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇(A) – 0.1%甲酸水溶液(B), 梯度洗脱(程序见表1); 流速: 1 mL/min; 柱温: 30℃; 检测波长: 327 nm; 进样量: 10 μL。

表1 流动相梯度洗脱程序(%)

Tab. 1 Gradient elution program of the mobile phase (%)

时间	流动相 A	流动相 B
0 ~ 7 min	13 → 20	87 → 80
7 ~ 18 min	20 → 30	80 → 70
18 ~ 28 min	30 → 41	70 → 59
28 ~ 35 min	41 → 45	59 → 55
35 ~ 38 min	45 → 62	55 → 38
38 ~ 45 min	62 → 69	38 → 31
45 ~ 50 min	69 → 95	31 → 5

2.2 溶液制备

取菊苣酸对照品适量, 精密称定, 加80%甲醇制成每1 mL含菊苣酸0.2 mg的溶液, 即得对照品溶液。取样品粉末(过4号筛)0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶

中, 精密加入80%甲醇20 mL, 称定质量, 超声处理(功率为400 W, 频率为40 kHz)20 min, 放冷, 再称定质量, 用80%甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.3 测定方法

分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各10 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算含量。

2.4 方法学考察

以菊苣酸对照品溶液质量浓度(X)为横坐标、峰面积积分值(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 4\,195.2X - 159.94$, $r = 0.999\,6$, 表明菊苣酸质量浓度在0.224 ~ 2.243 mg/mL范围内与峰面积积分值线性关系良好。按2.1项下色谱条件对同一对照品溶液重复进样测定6次, 结果的 RSD 为0.71% ($n = 6$), 表明仪器精密度良好。依法制备供试品溶液, 按2.1项下色谱条件分别于0, 2, 4, 6, 12, 24 h时进样测定, 结果的 RSD 为1.93% ($n = 6$), 表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。制备供试品溶液6份, 按2.1项下色谱条件进样测定, 结果的 RSD 为0.48% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。加样回收试验的回收率为101.08%, RSD 为1.12% ($n = 6$), 表明方法准确度好。

2.5 含量测定的不确定度评估

2.5.1 数学模型建立

根据高效液相色谱外标法以峰面积为指标计算含量的基本原理, 按公式(1)计量蒲公英中菊苣酸含量。

$$X = (A_{供} \times W_{对} \times p \times V_{供}) / (A_{对} \times W_{供} \times V_{对}) \times 100\% \quad (1)$$

式中, X 为蒲公英中菊苣酸的含量(%); $A_{供}$ 为供试品峰面积; $W_{对}$ 为对照品称样量; p 为对照品纯度; $V_{供}$ 为供试品溶液稀释体积; $A_{对}$ 为对照品峰面积; $W_{供}$ 为供试品称样量; $V_{对}$ 为对照品溶液稀释体积。

2.5.2 不确定度来源识别

由含量测定过程和数学模型可知, 供试品溶液中菊苣酸的含量测定不确定度来源包括对照品纯度, 对照品、供试品称样量, 对照品溶液、供试品溶液制备过程中稀释体积, 对照品、供试品峰面积, 液相色谱仪器性能稳定性。

2.5.3 标准不确定度分析与计算^[11-18]

1) 对照品纯度引入的相对标准不确定度 $[u_r(p)]$

菊苣酸对照品说明书中未提供相关不确定度的参考数值, 假定其分散区间的半宽度 $\alpha = 0.25\%$, 按矩形分布, 包含因子(k)为 $\sqrt{3}$, 则 $u_r(p) = 0.25\% / (\sqrt{3} \times 98.3\%) = 1.47 \times 10^{-3}$ 。

2) 对照品称样量引入的相对标准不确定度 $[u_r(W_{\text{对}})]$

所用电子天平($d = 0.01 \text{ mg}$)示值的最大允许误差为 $\pm 0.05 \text{ mg}$, 天平重复性的最大允许误差为 0.02 mg , 服从矩形分布 $k = \sqrt{3}$ 。称取菊苣酸对照品2份, 称量值分别为 11.35 mg 和 10.94 mg , 故天平称量的相对标准不确定度为 $u_1 = 0.05 / \sqrt{3} = 2.89 \times 10^{-2}$, $u_2 = 0.02 / \sqrt{3} = 1.15 \times 10^{-2}$ 。

$$u_r(W_{\text{对}}) = \sqrt{u_1^2 + u_2^2} = 3.11 \times 10^{-2}$$

$$u_r(W_{\text{对}}) = [(3.11 \times 10^{-2} / 11.35)^2 + (3.11 \times 10^{-2} / 10.94)^2]^{0.5} = 3.98 \times 10^{-3}$$

3) 对照品溶液制备过程中稀释体积引入的相对标准不确定度 $[u_r(V_{\text{对}})]$

示值误差: 根据《常用玻璃量器检定规程》(JJG 196-2006)规定, 50 mL A级容量瓶容量允许误差为 $\pm 0.05 \text{ mL}$, 校准标准不确定度按三角分布 $k = \sqrt{6}$, 则标准不确定度为 $u_{\text{校准}}(V_{\text{对}}) = 0.05 / \sqrt{6} = 2.04 \times 10^{-3}$ 。

温度: 容量瓶校准温度为 20°C , 而本研究中温度在 $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ 范围内, 甲醇体积膨胀系数为 $1.2 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 水体积膨胀系数为 $2.07 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 则 80% 甲醇体积膨胀系数为 $1.37 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 温度变化服从矩形分布 $k = \sqrt{3}$, 则 $u_{\text{温度}}(V_{\text{对}}) = 5 \times 1.37 \times 10^{-3} \times 50 / \sqrt{3} = 1.40 \times 10^{-1}$ 。

由2种分量合成得 $u_r(V_{\text{对}}) = [u_{\text{校准}}(V_{\text{对}})^2 + u_{\text{温度}}(V_{\text{对}})^2]^{0.5} / 50 = 2.83 \times 10^{-3}$ 。

4) 对照品峰面积引入的相对标准不确定度 $[u_r(A_{\text{对}})]$

取对照品溶液, 平行2份, 按2.1项下色谱条件分别进样测定3次, 记录峰面积 $X(A_{\text{对1}})$ 为 8421.52 , 8438.86 , 8421.54 , 平均值为 8427.31 , 极差(R)为 17.34 , 用极差法计算, 取 $n = 3$ 时的极差系数(C)为 1.69 , 其标准不确定度为 $S(A_{\text{对1}}) = R / C = 10.26$, 相对标准不确定度为 $u_r(A_{\text{对1}}) = 1.22 \times 10^{-3}$ 。 $X(A_{\text{对2}})$ 为 7886.14 , 7878.45 , 7884.91 , 平均值为 7883.17 , R 为 7.69 , $S(A_{\text{对2}}) = 4.55$, $u_r(A_{\text{对2}}) = 5.77 \times 10^{-4}$, 合成对照品色谱峰面积不确定度 $u_r(A_{\text{对}}) = 1.35 \times 10^{-3}$ 。

5) 供试品称样量引入的相对标准不确定度 $[u_r(W_{\text{供}})]$

所用电子天平($d = 0.01 \text{ mg}$)示值的最大允许误差为 $\pm 0.05 \text{ mg}$, 天平重复性的最大允许误差为 0.02 mg , 服从矩形分布 $k = \sqrt{3}$ 。称取供试品2份, 称量值分别为 470.3 mg 和 503.7 mg , 故天平称量的相对标准不确定度为 $u_1 = 0.05 / \sqrt{3} = 2.89 \times 10^{-2}$, $u_2 = 0.02 / \sqrt{3} = 1.15 \times 10^{-2}$ 。

$$u_r(W_{\text{供}}) = \sqrt{u_1^2 + u_2^2} = 3.11 \times 10^{-2}$$

$$u_r(W_{\text{供}}) = [(3.11 \times 10^{-2} / 470.3)^2 + (3.11 \times 10^{-2} / 503.7)^2]^{0.5} = 9.05 \times 10^{-5}$$

6) 供试品溶液制备过程中稀释体积引入的相对标准不确定度 $[u_r(V_{\text{供}})]$

示值误差: 根据《常用玻璃量器检定规程》(JJG 196-2006)规定, 20 mL A级单标移液管允许误差为 $\pm 0.030 \text{ mL}$, 校准标准不确定度按三角分布 $k = \sqrt{6}$, 则标准不确定度为 $u_{\text{校准}}(V_{\text{供}}) = 0.030 / \sqrt{6} = 1.22 \times 10^{-2}$ 。

温度: 移液管校准温度为 20°C , 而本研究中温度控制在 $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ 范围内, 甲醇体积膨胀系数为 $1.2 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 水体积膨胀系数为 $2.07 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 则 80% 甲醇体积膨胀系数为 $1.37 \times 10^{-3}^\circ\text{C}$, 温度变化服从矩形分布 $k = \sqrt{3}$, 则 $u_{\text{温度}}(V_{\text{供}}) = 5 \times 1.37 \times 10^{-3} \times 20 / \sqrt{3} = 7.91 \times 10^{-2}$ 。

由2种分量合成得到 $u_r(V_{\text{供}}) = [u_{\text{校准}}(V_{\text{供}})^2 + u_{\text{温度}}(V_{\text{供}})^2]^{0.5} / 50 = 8.00 \times 10^{-2}$ 。

7) 供试品峰面积引入的相对标准不确定度 $[u_r(A_{\text{供}})]$

取供试品溶液, 平行2份, 按2.1项下色谱条件分别进样测定2次, 记录峰面积 $X(A_{\text{供1}})$ 为 997.57 和 999.54 , 平均值为 998.56 , R 为 1.97 , 用极差法计算, 取 $n = 2$ 时的 C 为 1.13 , 其标准不确定度为 $S(A_{\text{供1}}) = R / C = 1.74$, 相对标准不确定度为 $u_r(A_{\text{供1}}) = 1.74 \times 10^{-3}$ 。 $X(A_{\text{供2}})$ 为 1087.33 和 1090.15 , 平均值为 1088.74 , R 为 2.82 , $S(A_{\text{供2}}) = 2.50$, $u_r(A_{\text{供2}}) = 2.29 \times 10^{-3}$, 合成供试品色谱峰面积不确定度 $u_r(A_{\text{供}}) = 2.88 \times 10^{-3}$ 。

8) 仪器性能稳定性引入的相对标准不确定度 $[u_r(E)]$

根据仪器检定证书提供的整机性能定量重复性为 0.54% , 按矩形分布 $k = \sqrt{3}$, 则 $u_r(E) = 0.54\% / \sqrt{3} = 3.12 \times 10^{-3}$ 。

2.5.4 相对标准不确定度汇总

将8个分量的数值、相对标准不确定度及其所占百分比进行归纳, 详见表2。

表2 各分量的相对标准不确定度分布

Tab. 2 Distribution of relative standard uncertainty of each component

不确定度来源	相对标准不确定度	数值	百分比(%)
对照品纯度	$u_r(p)$	1.47×10^{-3}	1.54
对照品称样量	$u_r(W_{\text{对}})$	3.98×10^{-3}	4.16
供试品称样量	$u_r(W_{\text{供}})$	9.05×10^{-5}	0.09
对照品溶液稀释体积	$u_r(V_{\text{对}})$	2.83×10^{-3}	2.96
供试品溶液稀释体积	$u_r(V_{\text{供}})$	8.00×10^{-2}	83.58
对照品峰面积	$u_r(A_{\text{对}})$	1.35×10^{-3}	1.41
供试品峰面积	$u_r(A_{\text{供}})$	2.88×10^{-3}	3.01
仪器性能稳定性	$u_r(E)$	3.12×10^{-3}	3.26

2.5.5 合成标准不确定度评定

$$u_r(X)^2 = u_r(A_{供})^2 + u_r(W_{对})^2 + u_r(A_{对})^2 + u_r(W_{供})^2 + u_r(p)^2 + u_r(V_{对})^2 + u_r(V_{供})^2 + u_r(E)^2 = 0.0064$$
$$u_r(X) = 0.08$$

供试品中菊苣酸的含量为0.14%,合成标准不确定度为 $u(X) = C \times u_r(X) = 0.14\% \times 0.08 = 0.01\%$ 。

2.5.6 扩展不确定度评定

假定蒲公英中菊苣酸含量的测定结果符合正态分布 $k=2$,置信概率为95%时,扩展不确定度为 $u = k \times u(X) = 2 \times 0.01\% = 0.02\%$ 。

2.5.7 检验结果

以测定值 $\pm$ 扩展不确定度表示,蒲公英中菊苣酸含量最终测定结果为 $(0.14 \pm 0.02)\%$, $k=2$ 。

3 讨论

本研究中不确定度影响因素除对照品和供试品的称量、制备及稀释过程中的温度、玻璃容器的校准外,还将高效液相色谱仪的性能纳入评定范围。由表2可知,检验过程中供试品溶液稀释体积的影响占比最大。在药品分析与检测过程中,应定期对玻璃仪器进行校准,并严格控制实验室环境条件,并进行规范化操作。对照品的称样量对含量测定过程有较大影响,在日常工作中要尽量减少因称量带来的误差影响,更好地控制药物分析的结果。仪器性能在一定程度上会对检测结果产生影响,定期对仪器进行期间核查和检定校准,加强仪器的维护保养,确保仪器始终处于良好的工作状态,有助于提高检验的准确性^[19-20]。

综上所述,为提高试验数据的可靠性,降低试验报告的风险,在检验工作中的数据边缘临界值或低于标准限值时引入不确定度分析更具有说服力,通过不确定度评定提高日常检验工作质量。本研究结果可为高效液相色谱法测定其他中药饮片含量的不确定度评定提供参考。

参考文献

- [1] 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, 2020: 367.
- [2] JJF 1059.1-2012, 测量不确定度评定与表示[S].
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. 化学分析中不确定度的评估指南: CNAS-GL006[M]. 北京: 中国计量出版社, 2019: 6-32.

- [4] JJG 196-2006, 常用玻璃量器检定规程[S].
- [5] 金凤华, 黄秋红. 高效液相色谱法测定女贞子含量的不确定度分析[J]. 科学技术创新, 2021(12): 73-74.
- [6] 叶婵娟. HPLC法测定黄体酮软胶囊含量的不确定度分析[J]. 天津药学, 2021, 33(4): 9-12.
- [7] 万浩芳, 应佳妮. 高效液相色谱法测定款冬花中款冬酮含量的不确定度评估[J]. 化学试剂, 2020, 42(11): 1327-1330.
- [8] 廖夫生, 韦国兵, 熊 魏, 等. HPLC法测定栀子中栀子苷含量的不确定度分析[J]. 广州化工, 2020, 48(21): 115-116.
- [9] 黄春燕, 何秋云, 柳贤福. HPLC法测定富马酸喹硫平片含量的不确定度分析[J]. 广州化工, 2022, 50(18): 119-121.
- [10] 朱清丽, 李 鹏, 郭梦倩, 等. 高效液相色谱法测定盐酸吗啡片含量及其不确定度评定[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 60-64.
- [11] 丰 杰. HPLC测定金银花中木犀草苷含量的不确定度评定[J]. 中国检验检测, 2023, 31(1): 52-55.
- [12] 连赞芳. HPLC同时测定茵陈平肝胶囊4种成分含量的不确定度评定[J]. 山东化工, 2022, 51(24): 114-119.
- [13] 王 燕, 李正刚, 曲涵婷, 等. HPLC-ELSD测定人参归脾丸中黄芪甲苷含量的不确定度评估[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(11): 1142-1146.
- [14] 李正刚, 马 彧, 王丹彧, 等. HPLC法测定制何首乌饮片中2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷含量的不确定度评估[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(7): 522-525.
- [15] 陈恒冲, 马彬峡, 孙晓宁. HPLC法测定正骨水中丹皮酚含量的不确定度分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(7): 64-66.
- [16] 赵玉泉. 不确定度评定在六味地黄丸(浓缩丸)中丹皮酚含量测定中的应用[J]. 江西中医药大学学报, 2023, 35(2): 85-88.
- [17] 荀秀彪, 张顺平. 高效液相色谱法测定盐酸依托必利片含量的不确定度分析[J]. 医学信息, 2020, 33(4): 181-183.
- [18] 许 倩, 汪海宣, 刘 静, 等. 高效液相色谱法测定盐酸多巴胺注射液盐酸多巴胺的不确定度评定[J]. 化学分析计量, 2022, 31(9): 75-78.
- [19] 杨 娟, 王立云, 杨龙华, 等. 测量不确定度在化学药物质量控制中的应用及研究进展[J]. 中国药师, 2020, 23(3): 530-534.
- [20] 肖 亭, 王 晨, 姚尚辰, 等. 测量结果不确定度评定在我国药物分析领域中的应用[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(11): 1851-1859.

(收稿日期: 2023-04-19; 修回日期: 2023-06-23)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoe023.com> 或 中国药业在线投稿系统

电子信箱: zgyaoe@vip.tom.com

电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路61号地产大厦1号楼19层 邮政编码: 400014