

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0077-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.017



龙泽熊胆胶囊质量标准提升研究*

苏章轩, 刘潇潇, 张恺东, 陆佳[△]

(广东省药品检验所, 广东 广州 510180)

摘要:目的 提升龙泽熊胆胶囊的质量标准。方法 采用薄层色谱(TLC)法对防风药材中的升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇进行定性鉴别, 并进行耐用性考察。采用高效液相色谱法同时测定制剂中上述2种成分的含量, 色谱柱为Wondasil C₁₈柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水(梯度洗脱), 流速为0.8 mL/min, 检测波长为254 nm, 柱温为30℃, 进样量为20 μL。结果 TLC图斑点清晰、分离度好, 且阴性对照无干扰。升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇进样量分别在0.051~1.020 μg、0.025~0.499 μg范围内与峰面积线性关系良好($R^2=1.000$); 检测限均为0.1 μg/mL, 定量限均为0.3 μg/mL; 精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于2.0%; 平均加样回收率分别为96.20%和91.40%, RSD分别为1.09%和1.89%($n=6$)。结论 所建立的方法专属性强, 重复性、耐用性好, 结果稳定, 可为龙泽熊胆胶囊的质量控制提供参考。

关键词: 龙泽熊胆胶囊; 防风; 升麻素; 5-O-甲基维斯阿米醇; 薄层色谱法; 高效液相色谱法; 质量控制

Improvement of Quality Standard for Longze Xiongdan Capsules

SU Zhangxuan, LIU Xiaoxiao, ZHANG Kaidong, LU Jia

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou, Guangdong, China 510180)

Abstract: Objective To improve the quality standard of Longze Xiongdan Capsules. **Methods** Thin-layer chromatography (TLC) method was used to qualitatively identify the cimifugin and 5-O-methylvisamminol in Saposhnikovia Radix, and the durability

*基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目[2023YDZ03]。

第一作者: 苏章轩, 男, 大学本科, 主管中药师, 研究方向为中药质量分析与控制, (电子信箱)292753730@qq.com。

[△]通信作者: 陆佳, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为中药质量分析与控制, (电子信箱)69754018@qq.com。

方量的90.0%~110.0%, 盐酸赖氨酸含量稍偏低, 推测原因为本品含具有还原性的葡萄糖, 而盐酸赖氨酸含有氨基, 两者可在湿热条件下发生美拉德反应^[14-15], 导致此类化合物含量减少, 加之该企业使用的生产工艺为湿法制粒、热风干燥, 为美拉德反应提供了条件, 故认为盐酸赖氨酸含量偏低的原因可能为发生了美拉德反应, 建议企业加以重视。

综上所述, 本研究中所建立的方法专属性好, 结果准确, 能有效测定口服五维赖氨酸葡萄糖中6种成分的含量, 且该方法有效弥补了现行质量标准的缺陷, 可用于该产品的质量控制。

参考文献

[1] WS-10001-(HD-0406)-2002, 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准第五册[S].
[2] 任怡. D-泛酸钙的合成工艺研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
[3] 梁旋. 泛酸钙的固态化学研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
[4] 任强强, 邹艳妮, 赵优琴, 等. HPLC法同时测定复方三维右旋泛酸钙糖浆中4种维生素的含量[J]. 药学研究, 2018, 37(5): 265-269.
[5] 冯久芳, 谢莹霞. 高效液相色谱法测定复方三维右旋泛酸钙糖浆中四种维生素的含量[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(1): 62-64.

[6] 陈彩云, 魏鲜娥, 蔡伟江, 等. 高效液相色谱法同时测定保健食品中泛酸、烟酰胺、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆的含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(5): 1866-1871.
[7] 胡晓琴, 韩春. HPLC-DAD法测定复合维生素B片中5种成分的含量[J]. 长治学院学报, 2018, 35(2): 26-30.
[8] 阙微娜, 王全一, 隗笑. HPLC法测定复方制剂赖氨酸颗粒中有效成分含量[J]. 中国药师, 2012, 15(4): 505-507.
[9] 孙晶晶, 孙佳玲, 孙秋. HPLC法测定五维赖氨酸颗粒中维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆的含量[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(29): 140-142.
[10] 李锋武, 刘鹏鸣, 黄洁, 等. HPLC法测定八维钙片中烟酰胺、维生素B₁、B₂、B₆的含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1150-1152.
[11] 徐硕, 金鹏飞. HPLC法同时测定复方罗布麻片I中硫酸双肼屈嗪和3种维生素的含量[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 607-610.
[12] 汪秋兰, 王文清, 谢雪佳, 等. 应用亲水作用色谱技术同时测定赖氨酸口服液中两有效成分的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(7): 621-627.
[13] 谢雪佳, 冉京燕, 王文清. 高效液相色谱法检测赖氨酸口服溶液中有关注物质[J]. 医药导报, 2017, 36(12): 1394-1398.
[14] 梁志理. 食品美拉德反应过程中吡咯素的形成规律及其机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
[15] 欧阳宇, 赵扩权, 冯莹娜, 等. 美拉德反应产物的生物学活性和潜在健康风险[J]. 食品科学, 2021, 42(17): 350-362.

(收稿日期: 2023-04-06; 修回日期: 2023-09-26)

was investigated. High - performance liquid chromatography (HPLC) method was used to simultaneously determine the contents of the above two components in the preparation;the chromatographic column was Wondasil C₁₈ column (200 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was acetonitrile - water (gradient elution), the flow rate was 0.8 mL / min, the detection wavelength was 254 nm, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 20 μL. **Results** The TLC chromatograms had clear spots and good resolution, and the negative reference had no interference. The linear ranges of cimifugin and 5 - O - methylvisamminol were 0.051 - 1.020 μg, 0.025 - 0.499 μg ($R^2 = 1.000$) respectively. The limits of detection of the above two components were both 0.1 μg / mg, and their limits of quantification were both 0.3 μg / mL. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery rates of the above two components were 96.20%, 91.40%, with the RSDs of 1.09%, 1.89% ($n = 6$) respectively. **Conclusion** The established method is specific, repeatable, durable and stable, which can provide a reference for the quality control of Longze Xiongdan Capsules.

Key words: Longze Xiongdan Capsules; Saposhnikovia Radix; cimifugin; 5 - O - methylvisamminol; TLC; HPLC; quality control

龙泽熊胆胶囊由龙胆、黄连、黄芩、防风等17味中药材组成,有清热散风、止痛退翳功效,临床用于治疗风热或肝经湿热引起的目赤肿痛、羞明多泪^[1]。龙泽熊胆胶囊现行标准收载于2020年版《中国药典(一部)》,其中鉴别项目以当归、栀子、防风、黄连为对照药材,阿魏酸、栀子苷、盐酸小檗碱、熊去氧胆酸为对照品进行薄层色谱(TLC)鉴别,但在检验中发现,防风的TLC鉴别方法存在色谱拖尾严重、专属性不强等问题,严重影响对样品结果的判定。而在含量测定项中,现行标准仅对龙胆苦苷的含量进行测定,指标偏少。鉴于防风质量控制方法专属性不强,且药材来源较混乱的现状^[2-5],存在部分企业误投少投的可能,本研究中对防风特征性成分升麻素和5 - O - 甲基维斯阿米醇进行TLC鉴别及含量测定^[6-10],为进一步完善和优化制剂的质量标准提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC - 20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司),含SPD - M20A型二极管阵列检测器;KQ - 300DE型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);CP224S型和CP225D型电子天平(德国Sartorius公司,精度均为0.01 mg)。

1.2 试剂

龙泽熊胆胶囊(20批,广东省药品检验所抽检样品,来自11个生产厂家,样品信息见表1,其中,样品1 - 9

分别来自厂家a - I,样品10 - 20均来自厂家k);防风对照药材(中国食品药品检定研究院,批号为120947 - 201810);升麻素对照品(批号为AF21092804,含量98.0%),5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品(批号为AF20100511,含量98.0%),均购于成都埃法生物科技有限公司;预制硅胶G薄层板(德国Merck公司,青岛海洋化工厂分厂);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 TLC鉴别

2.1.1 方法建立

称取样品内容物2.5 g,加乙醇50 mL,加热回流30 min,冷却至室温,滤过,滤液蒸干,残渣加氨试液10 mL使溶解,用水饱和的正丁醇振摇提取3次(20, 20, 10 mL),合并正丁醇液,用正丁醇饱和的水20 mL洗涤,取正丁醇液蒸干,残渣加乙醇4 mL使溶解,加在中性氧化铝柱上(100 ~ 200目,3 g,内径为1.0 ~ 1.5 cm),用乙醇100 mL洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加甲醇10 mL使溶解,即得供试品溶液;取升麻素、5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品各适量,加甲醇制成每1 mL各含1 mg的单一对照品溶液;取防风对照药材0.5 g,加甲醇20 mL,超声(功率300 W,频率40 kHz)处理20 min,滤过,蒸干,残渣加甲醇1 mL溶解,即得对照药材溶液;按龙泽熊胆胶囊处方及工艺制备缺防风的阴性样品,按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。将硅胶G薄层板于105 °C活化20 min,吸取上述溶液各5 μL,分别点于同一硅胶G薄层板上,以甲苯 - 乙酸乙酯 - 丙酮(2:4:3, V/V/V)为展开剂,预饱和20 min,取出,喷以10%硫酸乙醇溶液,于105 °C加热1 min,置紫外光灯(365 nm)下检视。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱和对照药材溶液色谱相应位置均显相同颜色的荧光斑点,且阴性对照无干扰。

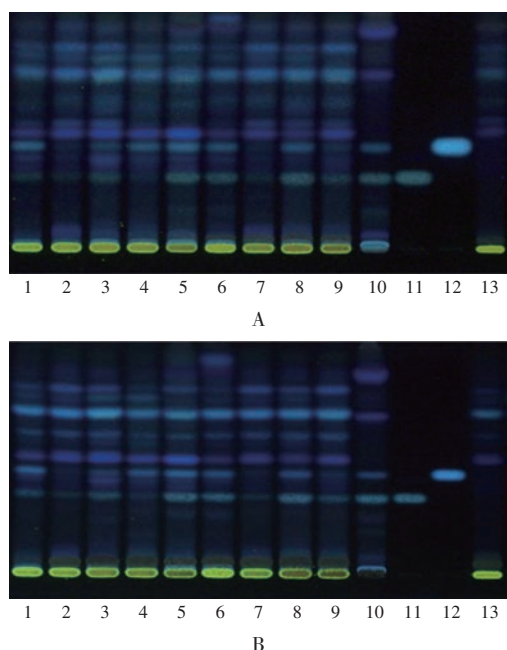
2.1.2 耐用性考察

展开温度:取上述溶液各5 μL,点于同一硅胶G薄层板上,保持相对湿度为65%,分别置4 °C和25 °C下展

表1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

编号	批号	编号	批号	编号	批号
1	20200401	8	20211101	15	20210501
2	210706	9	20210901	16	20211101
3	20211002	10	20200501	17	20211102
4	210901	11	20200901	18	20211103
5	2019100100022	12	20201001	29	20211201
6	191002	13	20201201	20	20211202
7	20201101	14	20210301		



1 - 9. 供试品溶液(样品1 - 9) 10. 对照药材溶液 11. 升麻素对照品溶液 12. 5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品溶液
13. 阴性对照品溶液

A. 25 °C B. 4 °C

图1 展开温度考察

1 - 9. Test solution (samples 1 - 9) 10. Medicinal materials reference solution 11. Cimifugin reference solution 12. 5 - O - methylvisaminol reference solution 13. Negative reference solution

A. 25 °C B. 4 °C

Fig. 1 Investigation of temperature

开,按拟订展开方法操作,结果见图1。可见分离效果在2种温度下无明显差异,表明本方法在不同温度条件下适应性均较好。

展开湿度:取上述溶液各5 μ L,点于同一硅胶G薄层板上,保持展开温度为25 °C,分别在相对湿度32%和88%的展开缸内展开(展开缸内提前用不同比例的硫酸 - 水混合液调节相对湿度),按拟订展开方法操作,结果见图2。结果相对湿度为88%时比移值较小,但并未影响分离与鉴别效果。

硅胶G薄层板:取上述溶液各5 μ L,保持展开温度为25 °C,相对湿度为65%,点于2个厂家的硅胶G薄层板上,按拟订展开方法操作,结果见图3。结果2个厂家的硅胶G薄层板的分离效果差异不大,故本方法对薄层板的品牌无特殊要求。

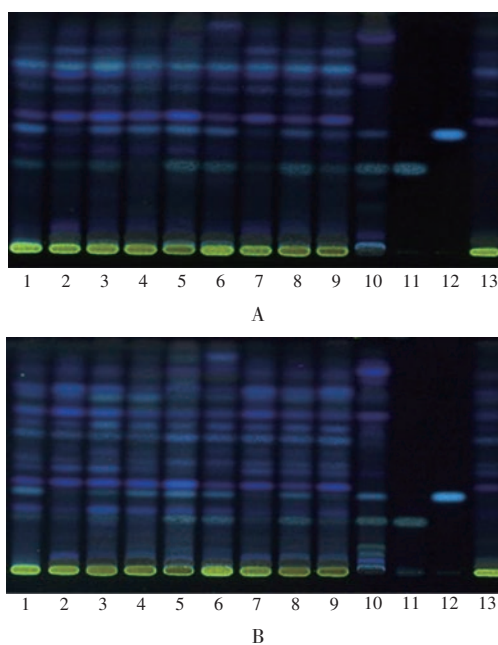
2. 1. 3 鉴别

按拟订的TLC方法,对k厂生产的11批样品进行检测,结果未检出防风的特征斑点,详见图4。

2. 2 含量测定

2. 2. 1 色谱条件

色谱柱:Wondasil C₁₈柱(200 mm $\times$ 4. 6 mm, 5 μ m);



1 - 9. 供试品溶液(样品1 - 9) 10. 对照药材溶液 11. 升麻素对照品溶液 12. 5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品溶液
13. 阴性对照品溶液

A. 32% B. 88%

图2 展开湿度考察

1 - 9. Test solution (samples 1 - 9) 10. Medicinal materials reference solution 11. Cimifugin reference solution 12. 5 - O - methylvisaminol reference solution 13. Negative reference solution

A. 32% B. 88%

Fig. 2 Investigation of humidity

流动相:乙腈(A) - 水(B),梯度洗脱(0~25 min时5%A $\rightarrow$ 20%A,25~30 min时20%A $\rightarrow$ 25%A,30~50 min时25%A $\rightarrow$ 40%A,50~51 min时40%A $\rightarrow$ 90%A,51~70 min时90%A,70~71 min时90%A $\rightarrow$ 5%A,71~85 min时5%A);流速:0. 8 mL/min;检测波长:254 nm;柱温:30 °C;进样量:20 μ L。

2. 2. 2 溶液制备

分别称取升麻素、5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品各适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含升麻素50 μ g、5 - O - 甲基维斯阿米醇25 μ g的混合对照品溶液。按2. 1. 1项下方法制备供试品溶液和阴性对照品溶液。

2. 2. 3 方法学考察

专属性试验:取2. 2. 2项下3种溶液各适量,按2. 2. 1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图5。

线性关系考察:取升麻素对照品0. 0104 1 g、5 - O - 甲基维斯阿米醇对照品0. 010 18 g,精密称定,加甲醇制得每1 mL分别含1 020 μ g和998 μ g的单一对照品贮备液,分别精密吸取2, 1 mL,加甲醇制成每1 mL含升麻素102 μ g、5 - O - 甲基维斯阿米醇50 μ g的系列混合对照

品贮备液,分别精密吸取0.5,1,2,5,8,10 mL,置10 mL容量瓶中,用甲醇定容,摇匀,制成系列混合对照品溶液。按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以待测成分进样量(X , ng)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y_1 = 3\,782\,748.389 X_1 + 4\,207.351$ ($R^2 = 1.000$), $Y_2 = 3\,178\,861.258 X_2 + 1\,202.569$ ($R^2 = 1.000$)。结果表明,升麻素和5-*O*-甲

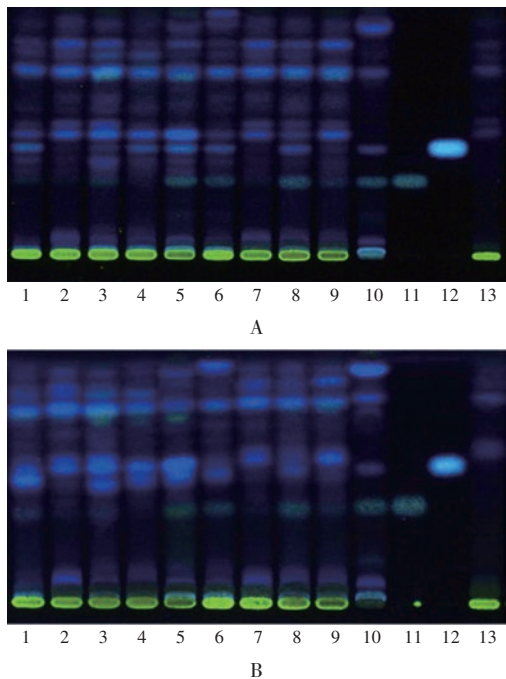
基维斯阿米醇进样量分别在0.051~1.020 μg 和0.025~0.499 μg 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察:取2.2.2项下混合对照品溶液适量,逐级稀释,按2.2.1项下色谱条件进样测定,以信噪比(S/N)为3.0和10.0时待测成分的质量浓度分别为检测限和定量限。结果升麻素和5-*O*-甲基维斯阿米醇的检测限均为0.1 $\mu\text{g/mL}$,定量限均为0.3 $\mu\text{g/mL}$ 。

精密度试验:取“线性关系考察”项下系列混合对照品贮备液适量,按2.2.1项下色谱条件进样测定6次,记录峰面积。结果升麻素和5-*O*-甲基维斯阿米醇峰面积的 RSD 分别为1.12%和1.20% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取样品(编号2)适量,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,分别于室温下放置0,1,3,6,10,12,24 h时按2.2.1项下色谱条件进样测定。结果升麻素和5-*O*-甲基维斯阿米醇峰面积的 RSD 分别为1.21%和0.96% ($n = 7$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取样品(编号2)适量,按2.2.2项下方



1 - 9. 供试品溶液(样品1 - 9) 10. 对照药材溶液 11. 升麻素对照品溶液 12. 5-*O*-甲基维斯阿米醇对照品溶液 13. 阴性对照品溶液

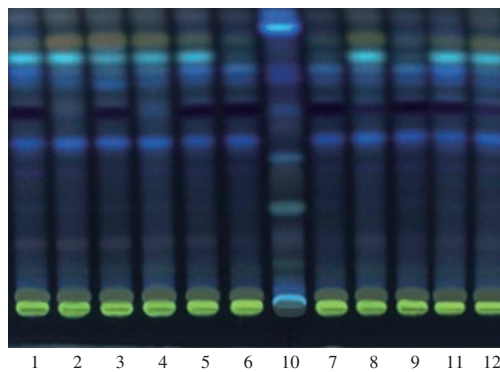
A. 德国Merck公司 B. 青岛海洋化工厂分厂

图3 不同硅胶G薄层板考察

1 - 9. Test solution (samples 1 - 9) 10. Medicinal materials reference solution 11. Cimifugin reference solution 12. 5-*O*-methylvisamminol reference solution 13. Negative reference solution

A. Merck Company from Germany B. Qingdao Ocean Chemical Plant Branch

Fig. 3 Investigation of different silica gel G plates for TLC

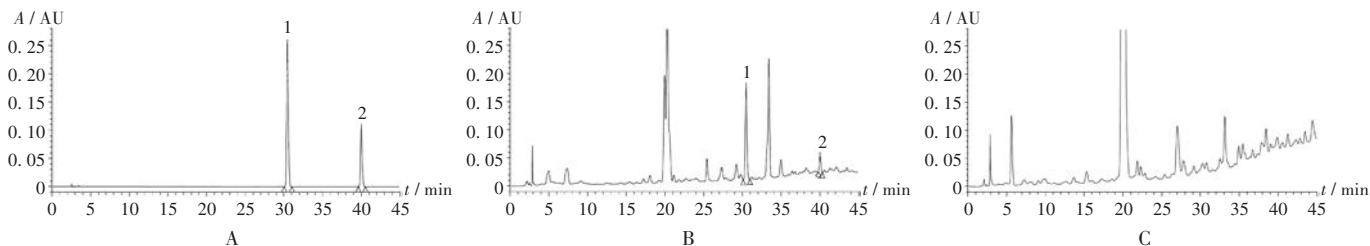


1 - 9, 11 - 12. 供试品溶液(样品10 - 20) 10. 对照药材溶液

图4 厂家k样品薄层色谱图

1 - 9, 11 - 12. Test solution (samples 10 - 20) 10. Medicinal materials reference solution

Fig. 4 TLC chromatograms of samples from manufacturer k



1. 升麻素 2. 5-*O*-甲基维斯阿米醇

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图5 高效液相色谱图

1. Cimifugin 2. 5-*O*-methylvisamminol

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

Fig. 5 HPLC chromatograms

法制备供试品溶液,平行6份,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇含量的RSD分别为0.42%和1.24%($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(编号2)内容物2.5 g,精密称定,各6份,加入系列混合对照品贮备液1 mL(每1 mL含升麻素102 μg 、5-O-甲基维斯阿米醇50 μg),按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果见表2。

表2 加样回收试验结果($n=6$)

Tab.2 Results of the recovery test ($n=6$)

待测成分	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
升麻素	173.25	102.0	270.15	95.00	96.20	1.09
	173.25	102.0	272.10	96.91		
	173.25	102.0	271.33	96.16		
	173.25	102.0	270.85	95.69		
	173.25	102.0	273.10	97.89		
	173.25	102.0	270.71	95.55		
5-O-甲基 维斯阿米醇	64.0	50.0	110.2	92.40	91.40	1.89
	64.0	50.0	108.3	88.60		
	64.0	50.0	109.6	91.20		
	64.0	50.0	110.2	92.40		
	64.0	50.0	109.2	90.40		
	64.0	50.0	110.7	93.40		

2.2.4 样品含量测定

取样品各适量,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,平行3次,记录峰面积。结果见表3。

表3 样品含量测定结果($\mu\text{g/g}$, $n=3$)

Tab.3 Results of content determination of cimifugin and 5-O-methylvisamminol in samples ($\mu\text{g/g}$, $n=3$)

编号	A	B	编号	A	B	编号	A	B
1	59.0	15.8	8	77.9	13.7	15	-	-
2	69.3	25.6	9	49.9	11.7	16	-	-
3	84.3	17.0	10	-	-	17	-	-
4	12.0	13.8	11	-	-	18	-	-
5	36.1	6.0	12	-	-	19	-	-
6	52.7	3.2	13	-	-	20	-	-
7	73.7	14.6	14	-	-			

注:A为升麻素,B为5-O-甲基维斯阿米醇;-为未检出。

Note:A refers to cimifugin,B refers to 5-O-methylvisamminol, and - indicates that the component is not detected.

3 讨论

龙泽熊胆胶囊现行标准中防风的TLC鉴别方法分离效果差,并缺乏对防风的定量控制。鉴于此,本研究中优化了现行标准中防风的TLC鉴别方法^[11],并对不同展开温度、相对湿度、硅胶G薄层板进行了考察,结果发现,本研究中建立的方法适用性较好,且均对结果无干扰。

同时,针对该复方中升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇的定量分析填补了制剂中防风含量测定的空白^[12-13]。

采用本研究中所建立的方法对样品进行含量测定时,发现升麻素和5-O-甲基维斯阿米醇仅在厂家k样品中未检出,故对该厂家样品存疑,其有效物质成分的显著差异可能对该药品的有效性、安全性及临床疗效有较大影响。其原因可能为:1)生产企业为降低成本未按处方投料或少投料^[14];2)防风的地方习用品及栽培品较多,如水防风^[15]、陕防风、川防风等,生产企业使用其他防风掺伪投料,或生产企业药材鉴定水平较低,存在误买误用情况;3)原标准TLC图谱存在拖尾现象,导致企业误判。

综上所述,本研究中所建立的方法专属性强,耐用性、重复性好,可发现该品种防风少投料误投料等问题,能有效控制龙泽熊胆胶囊的质量。

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,2020:808.

[2] 黄艳茹,任晓蕾,霍金海,等. 影响防风质量因素的研究概况[J]. 中医药信息,2017,34(6):134-138.

[3] 乔孝伟,庞俊典. 防风与其伪品芸苔根的鉴别[J]. 中国药业,2005,14(2):64.

[4] 史磊,孟祥才,曹思思,等. 防风的本草溯源[J]. 现代中药研究与实践,2021,35(4):93-97.

[5] 杨景明,姜华,孟祥才. 中药防风质量评价的现状与思考[J]. 中药材,2016,39(7):1678-1681.

[6] 张军鹏,庄辉,刘斌,等. 一测多评法测定防风中6个有效成分的含量[J]. 药物分析杂志,2023,43(7):1163-1171.

[7] 陈昊,李心愿,刘霞,等. 防风药材多指标综合质量评价及指纹图谱研究[J]. 世界中医药,2022,17(13):1827-1832.

[8] 焦坤. 高效液相色谱法同时测定炒防风中升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷含量[J]. 中国药业,2018,27(1):35-37.

[9] 姜雪敏,杨立志. 高效液相色谱法测定感冒疏风片中升麻素苷及5-O-甲基维斯阿米醇苷含量[J]. 中国药业,2017,26(11):22-24.

[10] 刘天竹,李成森,刘博琳,等. 高效液相色谱法同时测定寒热痹颗粒中5种成分含量[J]. 中国药业,2021,30(15):78-81.

[11] 庞威,樊杰,孙继泽,等. 消风止痒颗粒中防风薄层鉴别优化[J]. 人参研究,2022,34(6):29-31.

[12] 郝乘仪,冯波. HPLC法同时测定龙泽熊胆胶囊中6种成分的含量[J]. 中国药房,2017,28(9):1246-1249.

[13] 郝乘仪,张家和,冯波. RP-HPLC法同时测定龙泽熊胆胶囊中龙胆苦苷、盐酸小檗碱和黄芩苷含量[J]. 国际药学研究杂志,2016,43(4):757-760.

[14] 马双成,王翀,朱炯,等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析[J]. 中国药学杂志,2019,54(17):1369-1373.

[15] 杜娟,李玮,崔宇宏,等. 防风饮片中掺有易混品水防风检测方法的研究[J]. 药物分析杂志,2022,42(6):1054-1064.

(收稿日期:2023-05-16;修回日期:2023-10-27)