

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0075-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.018



四季三黄丸中 11 种成分含量测定及化学计量学分析

雷蓉, 苏建, 白洁, 刘永利, 周亚楠[△]

(河北省药品医疗器械检验研究院·河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 河北 石家庄 050227)

摘要:目的 建立同时测定四季三黄丸中 11 种化学成分含量的超高效液相色谱法, 并评价制剂质量。方法 色谱柱为 Waters HSS T3 柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为 0.1% 三氟乙酸水溶液 - 乙腈 (梯度洗脱), 流速为 0.3 mL/min, 检测波长为 250 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 1 μL。采用所建立的方法测定 2 家生产企业 25 批样品中 梔子苷、黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸小檗碱、黄芩素、汉黄芩素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的含量, 并通过聚类分析和偏最小二乘 - 判别分析法评价样品的整体质量。结果 11 种成分的进样量分别在 0.080 6~8.06 μg、0.194 0~19.40 μg、0.049 4~4.94 μg、0.088 9~8.89 μg、0.030 4~3.04 μg、0.014 2~1.42 μg、0.017 9~1.79 μg、0.016 94~1.69 μg、0.020 0~2.00 μg、0.025 9~2.59 μg、0.009 18~0.92 μg 范围内与峰面积线性关系良好 ($r \geq 0.999 5$); 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%; 平均加样回收率为 96.90%~102.01%, RSD 为 0.52%~2.58% ($n=9$)。同一厂家样品的整体质量一致性良好, 不同厂家之间存在差异, 引起质量差异的主要成分为黄芩苷、大黄酸、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素。结论 该方法操作简便, 结果准确可靠, 可用于测定四季三黄丸中 11 种化学成分的含量及其质量评价。相关企业应重点关注制剂中上述成分尤其是黄芩苷和大黄酸的含量, 以保证产品疗效。

关键词: 四季三黄丸; 超高效液相色谱法; 聚类分析; 偏最小二乘 - 判别分析; 黄芩苷; 大黄酸; 汉黄芩苷; 质量评价

Content Determination of 11 Components in Siji Sanhuang Pills and Chemometric Analysis

LEI Rong, SU Jian, BAI Jie, LIU Yongli, ZHOU Yanan

(Hebei Institute for Drug and Medical Device Control · Hebei Key Laboratory of Quality Evaluation and Standard of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050227)

Abstract: Objective To establish an ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method for simultaneous determination of 11 chemical components in Siji Sanhuang Pills, and to evaluate the quality of the preparations. **Methods** The chromatographic column was the Waters HSS T3 column (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was 0.1% trifluoroacetic acid aqueous solution - acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the detection wavelength was 250 nm, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 1 μL. The established method was used to determine the contents of geniposide, baicalin, wogonoside, berberine hydrochloride, baicalein, wogonin, aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol and physcion in 25 batches of samples from two manufacturing enterprises. The overall quality of the samples was evaluated by the cluster analysis (CA) and partial least square - discriminant analysis (PLS - DA). **Results** The linear ranges of 11 components were 0.080 6 - 8.06 μg, 0.194 0 - 19.40 μg, 0.049 4 - 4.94 μg, 0.088 9 - 8.89 μg, 0.030 4 - 3.04 μg, 0.014 2 - 1.42 μg, 0.017 9 - 1.79 μg, 0.016 94 - 1.69 μg, 0.020 0 - 2.00 μg, 0.025 9 - 2.59 μg, 0.009 18 - 0.92 μg ($r \geq 0.999 5$) respectively. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery rate of 11 components was in the range of 96.90% - 102.01%, with the RSDs in the range of 0.52% - 2.58% ($n=9$). The overall

第一作者: 雷蓉, 女, 硕士, 工程师, 研究方向为中药质量控制, (电子信箱) honaaa@126.com。

[△]通信作者: 周亚楠, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为中药质量评价与标准, (电子信箱) 172774170@qq.com。

Acid Derivatives Containing 1, 2, 3 - Triazolol Portions [J]. Toxicol In Vitro, 2018, 53: 1 - 9.

[12] LAN JS, HOU JW, LIU Y, et al. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Cinnamic Acid Derivatives Bearing N - Benzyl Pyridinium Moiety as Multifunctional Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2017, 32(1): 776 - 788.

[13] ADISAKWATTANA S, PONGSUWAN J, WUNGCHAROEN C, et al. In Vitro Effects of Cinnamic Acid Derivatives on Protein Tyrosine Phosphatase 1B [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2013, 28(5): 1067 - 1072.

[14] ZHU RY, LIU HX, LIU CY, et al. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety [J]. Pharmacol Res, 2017, 122: 78 - 89.

[15] HU S, SUN W, WEI W, et al. Involvement of the prostaglandin E receptor EP2 in paeoniflorin - induced human hepatoma cell apoptosis [J]. Anticancer Drugs, 2013, 24(2): 140 - 149.

[16] ZHANG L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. Pharmacol Ther, 2020, 207: 107452.

(收稿日期: 2023-06-12; 修回日期: 2023-12-13)

quality of samples from the same manufacturer was consistent, and that was distinct between different manufacturers. The main components that induced quality differences were baicalin, rhein, wogonoside, baicalein and wogonin. **Conclusion** The established method is easy, accurate and reliable, which can be used to determine the contents of 11 chemical components in Siji Sanhuang Pills and evaluate their quality. Relevant enterprises should focus on the contents of the above components especially baicalin and rhein in the preparations to ensure the therapeutic effect of the products.

Key words: Siji Sanhuang Pills; UPLC; cluster analysis; partial least square - discriminant analysis; baicalin; rhein; wogonoside; quality evaluation

四季三黄丸由栀子、黄芩、大黄、黄柏组方,具有消炎退热、通便利水功效,临床可用于治疗口干舌燥、头晕目眩、牙齿疼痛、口鼻生疮、小便赤黄等疾病。该药现行质量标准中仅有性状、制剂通则检查项^[1],在薄层鉴别、含量测定等质控项方面仍有欠缺。目前,四季三黄丸的含量测定研究主要针对盐酸小檗碱、黄芩苷、大黄素、栀子苷、大黄酚等成分,涵盖药味不全^[2-7],难以全面、有效地控制其质量。中药复方制剂系统庞大,成分复杂,中药质量控制应重点关注功效成分在“中药原料-中间体-中药制剂”生产过程中的“传递与溯源”,以阐明药效物质基础,建立可溯源的全程质量控制体系^[8-10]。基于全处方各味药特征性有效成分的量化分析手段不仅可评价中药制剂的质量差异性,还能溯源中药材的优劣。本研究中综合方中各药味的特征性有效成分,选择了栀子中栀子苷^[11-13],黄芩中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素^[14-16],黄柏中盐酸小檗碱^[17-18]及大黄中5种大黄素(属蒽醌类衍生物)^[19]共11种成分作为评价指标,建立了测定上述成分含量的超高效液相色谱(UPLC)法,并结合聚类分析(CA)和偏最小二乘-判别分析(PLS-DA)法初步筛选引起样品质量差异的标志物,为四季三黄丸的整体质量评价和标准提升提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,配有光电二极管阵列检测器);XPE26型电子天平(精度为0.001 mg),XS105DU型电子天平(精度为0.01 mg),均购于瑞士 Mettler Toledo 公司;KQ-500DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Milli-Q超纯水制备系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

四季三黄丸[共25批,来自2个企业,其中A企业9批(编号为S1-S9),B企业16批(编号为S10-S25)];栀子苷对照品(批号为110749-202320,含量98.1%),盐酸小檗碱对照品(批号为110713-202015,含量85.9%),黄芩苷对照品(批号为110715-202223,含量97.2%),芦荟大黄素对照品(批号为110795-

202011,含量97.5%),汉黄芩苷对照品(批号为112002-201702,含量98.5%),大黄素甲醚对照品(批号为110758-202218,含量98.9%),黄芩素对照品(批号为111595-201808,含量97.9%),大黄酸对照品(批号为110757-202308,含量95.0%),汉黄芩素对照品(批号为111514-201706,含量100.0%),大黄素对照品(批号为110756-201913,含量96.0%),大黄酚对照品(批号为110796-201922,含量99.4%),均购于中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、三氟乙酸均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Waters HSS T3柱(100 mm×2.1 mm,1.8 μm);流动相:0.1%三氟乙酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~10 min时90%A→85%A,10~20 min时85%A→70%A,20~30 min时70%A→58%A,30~45 min时58%A→25%A);流速:0.3 mL/min;检测波长:250 nm;柱温:30℃;进样量:1 μL。

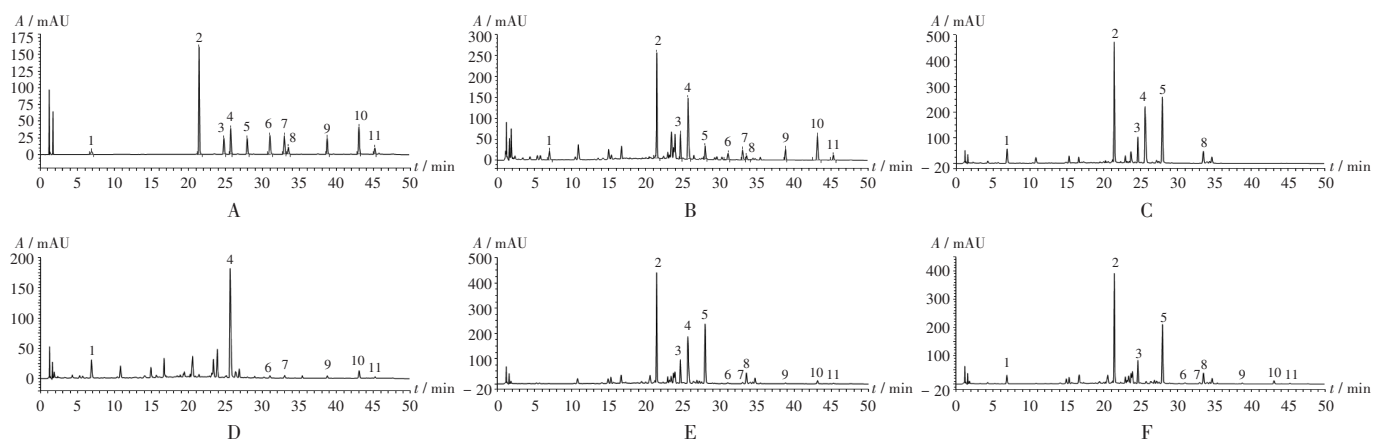
2.2 溶液制备

取栀子苷、黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸小檗碱、黄芩素、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄酸、大黄素、大黄素甲醚、大黄酚对照品各适量,精密称定,制备上述成分质量浓度分别为80,200,50,80,30,16,10,16,20,8,32 μg/mL的混合对照品溶液。取样品粉末0.4 g,精密称定,加70%甲醇50 mL,称定质量,超声(功率250 W,频率为40 kHz)处理30 min,冷却至室温,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。按四季三黄丸处方及工艺分别制备缺黄柏、黄芩、栀子、大黄的阴性样品,同供试品溶液制备方法制备单一阴性对照品溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下混合对照品溶液、供试品溶液及阴性对照品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果各成分的色谱峰分离度均大于1.5,且阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察:精密吸取2.2项下混合对照品溶



1. 栀子苷 2. 黄芩苷 3. 汉黄芩苷 4. 盐酸小檗碱 5. 黄芩素 6. 芦荟大黄素 7. 大黄酸 8. 汉黄芩素 9. 大黄素
10. 大黄酚 11. 大黄素甲醚

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C - F. 阴性对照品溶液(分别缺大黄、黄芩、栀子、黄柏)

图1 超高效液相色谱图

1. Geniposide 2. Baicalin 3. Wogonoside 4. Berberine hydrochloride 5. Baicalein 6. Aloe-emodin 7. Rhein 8. Wogonin 9. Emodin
10. Chrysophanol 11. Physcion

A. Mixed reference solution B. Test solution C - F. Negative reference solution (lacking Rhei Radix et Rhizoma, Scutellariae Radix, Gardeniae Fructus, Phellodendri Chinensis Cortex, respectively)

Fig. 1 UPLC chromatograms

液,加70%甲醇逐级稀释,得6种不同质量浓度系列混合对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以各待测成分的进样量($X, \mu\text{g}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表1。

表1 线性关系考察结果($n = 6$)

Tab. 1 Results of the linear relation test ($n = 6$)

待测成分	回归方程	r	线性范围(μg)
栀子苷	$Y_1 = 1.49 \times 10^6 X_1 + 4.94 \times 10^4$	0.999 9	0.080 6~8.06
黄芩苷	$Y_2 = 4.88 \times 10^6 X_2 + 1.12 \times 10^6$	0.999 5	0.194 0~19.40
汉黄芩苷	$Y_3 = 5.43 \times 10^6 X_3 + 1.62 \times 10^4$	0.999 8	0.049 4~4.94
盐酸小檗碱	$Y_4 = 3.49 \times 10^6 X_4 + 1.32 \times 10^4$	0.999 9	0.088 9~8.89
黄芩素	$Y_5 = 7.47 \times 10^6 X_5 - 1.61 \times 10^5$	0.999 9	0.030 4~3.04
汉黄芩素	$Y_6 = 8.71 \times 10^6 X_6 - 1.47 \times 10^4$	0.999 5	0.014 2~1.42
芦荟大黄素	$Y_7 = 4.86 \times 10^3 X_7 + 13.44$	0.999 9	0.017 9~1.79
大黄酸	$Y_8 = 4.18 \times 10^3 X_8 + 5.69$	0.999 9	0.016 94~1.69
大黄素	$Y_9 = 3.74 \times 10^3 X_9 + 4.97$	0.999 9	0.020 0~2.00
大黄酚	$Y_{10} = 5.18 \times 10^3 X_{10} + 18.53$	0.999 9	0.025 9~2.59
大黄素甲醚	$Y_{11} = 3.18 \times 10^3 X_{11} + 16.24$	0.999 9	0.009 18~0.92

精密度试验:精密吸取2.2项下混合对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果11种待测成分峰面积的RSD为0.41%~1.73%($n = 6$),表明仪器精密度良好。详见表2。

稳定性试验:取样品(编号S1)粉末适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,分别于室温放置0,3,6,10,16,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果11种待测成分峰面积的RSD为0.21%~1.61%

表2 精密度、稳定性、重复性和加样回收试验结果

Tab. 2 Results of the precision, stability, repeatability and recovery test

待测成分	精密度试验RSD(%)	稳定性试验RSD(%)	重复性试验		加样回收试验	
			含量(mg/g)	RSD(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
栀子苷	0.41	0.52	2.04	1.81	98.11	1.01
黄芩苷	1.39	0.50	12.85	1.52	99.05	1.50
汉黄芩苷	0.92	1.21	3.98	1.24	96.90	2.24
盐酸小檗碱	1.50	1.61	10.93	1.88	100.89	2.58
黄芩素	1.11	0.69	10.61	1.26	99.28	2.04
汉黄芩素	1.52	1.54	2.02	1.10	102.01	0.52
芦荟大黄素	0.49	0.44	0.38	0.83	98.26	2.21
大黄酸	1.38	0.51	0.53	1.06	101.78	1.62
大黄素	0.67	0.88	0.64	1.02	97.92	2.49
大黄酚	1.73	0.58	2.32	1.87	99.83	1.37
大黄素甲醚	1.32	0.21	0.58	0.89	100.51	1.97

($n = 6$),表明供试品溶液在室温放置24 h内基本稳定。详见表2。

重复性试验:取样品(编号S1)粉末0.2,0.4,0.6 g,精密称定,各3份,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果11种待测成分含量的RSD为0.83%~1.88%($n = 9$),表明方法重复性良好。详见表2。

加样回收试验:取已知含量的样品(编号S1)0.2 g,精密称定,共9份,加入一定质量浓度的混合对照品溶液,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱

表3 样品含量测定结果(mg/g, n = 2)

Tab. 3 Results of content determination of 11 components in samples (mg / g, n = 2)

编号	栀子苷	黄芩苷	汉黄芩苷	盐酸小檗碱	黄芩素	汉黄芩素	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚	编号	栀子苷	黄芩苷	汉黄芩苷	盐酸小檗碱	黄芩素	汉黄芩素	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚
S1	2.035	12.854	3.988	10.926	10.614	2.021	0.380	0.531	0.643	2.322	0.572	S14	1.603	26.953	5.353	10.429	3.284	0.974	0.411	1.034	0.755	1.902	0.433
S2	1.276	6.134	3.309	9.402	11.724	2.055	0.0130	0.0151	0.157	1.145	0.170	S15	1.903	27.398	5.324	10.253	3.332	0.976	0.407	0.983	0.689	1.690	0.380
S3	1.916	7.575	2.803	11.647	8.359	1.577	0.439	0.605	0.714	2.895	0.756	S16	1.912	28.130	5.416	10.694	3.536	1.020	0.404	0.972	0.698	1.694	0.383
S4	1.311	12.745	4.536	9.187	8.248	1.231	0.0736	0.0095	0.203	1.442	0.312	S17	1.877	28.472	5.438	12.772	1.661	0.725	0.333	0.831	0.589	1.455	0.338
S5	2.065	11.827	3.254	14.319	11.789	2.686	0.4392	0.269	0.399	3.242	0.578	S18	1.965	38.502	7.341	9.9613	2.077	0.904	0.466	1.126	0.756	1.912	0.434
S6	1.419	14.090	4.831	8.399	7.776	1.104	0.0768	0.0053	0.205	1.408	0.305	S19	1.834	25.895	4.946	11.647	1.291	0.587	0.252	0.653	0.454	1.232	0.257
S7	1.271	17.070	3.405	9.178	1.553	0.882	0.149	0.0122	0.288	1.831	0.471	S20	1.458	34.196	6.544	11.291	1.928	0.816	0.399	1.006	0.688	1.662	0.386
S8	1.761	7.575	2.803	10.174	8.359	1.577	0.475	0.760	0.856	2.841	0.749	S21	1.48	33.311	6.386	13.444	1.906	0.798	0.402	0.972	0.760	1.838	0.449
S9	1.434	11.827	3.254	8.432	11.789	2.686	0.0765	0.0099	0.204	1.446	0.346	S22	1.663	33.616	6.495	11.829	1.728	0.766	0.386	0.953	0.655	1.603	0.361
S10	2.014	28.419	5.569	10.148	3.343	0.959	0.420	1.029	0.745	1.908	0.433	S23	1.470	33.912	6.505	13.508	1.898	0.812	0.396	0.910	0.710	1.930	0.4183
S11	1.351	24.259	4.858	16.071	1.334	0.552	0.243	0.594	0.447	1.122	0.290	S24	2.046	25.273	4.887	11.028	2.956	0.890	0.391	0.948	0.703	1.816	0.4096
S12	1.471	28.130	5.416	11.291	3.536	1.020	0.400	1.006	0.688	1.662	0.386	S25	2.178	27.398	5.324	10.523	3.332	0.976	0.383	0.996	0.676	1.623	0.375
S13	1.974	34.576	6.855	10.925	1.688	0.758	0.372	0.897	0.625	1.480	0.363												

条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果11种待测成分的平均加样回收率在96.90%~102.01%之间,RSD为0.52%~2.58%(n = 9)。

2.4 样品含量测定

取25批样品粉末各适量,精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果见表3。

2.5 化学计量学分析

CA:采用SIMCA - P 14.1软件对25批样品中11种化学成分的含量进行CA(见图2)。结果显示,25批样品按厂家不同可各聚为一类(S1 - S9聚为一类,S10 - S25聚为一类)。表明同一厂家的样品质量一致性较好,不同厂家样品间的质量存在差异。

PLS - DA:采用SIMCA - P 14.1软件对25批样品中11种化学成分含量建立有监督模式的PLS - DA模型。结果该模型的自变量解释能力参数(R^2X)为0.882,因变量解释能力参数(R^2Y)为0.983,模型预测指数(Q^2)为0.951,均大于0.5,提示模型稳定可靠。PLS - DA得分图(见图3)显示,不同企业的样品各聚为一类,企业间样品含量差异明显,与CA结果一致。通过变量投影重要性(VIP)值筛选不同厂家样品质量差异标志物,VIP值越大,表明该成分对样品分类的贡献度越大。以VIP值 > 1.0为标准筛选,共得出5个差异标志物,其影响程度依次为黄芩苷 > 大黄酸 > 汉黄芩苷 > 黄芩素 > 汉黄芩素(见图4)。提示上述5种成分是不同的厂家四季三黄丸质量控制的关键成分,其分别来源于大黄、黄芩两种药材,揭示不同厂家在大黄、黄芩药材的原料投料方面质量差异明显,提示应关注投料环节的原药材质量。

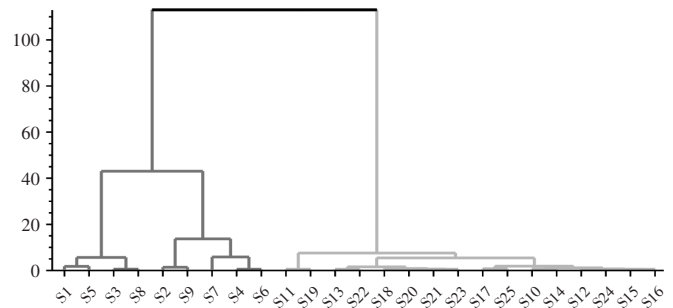


图2 聚类分析树状图

Fig. 2 Dendrogram of the cluster analysis

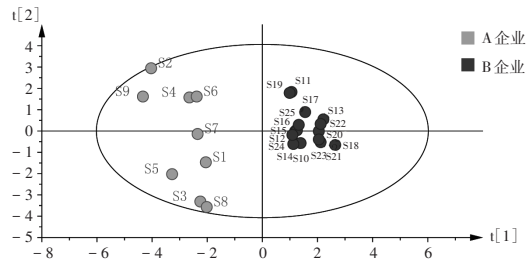


图3 PLS - DA模型得分图

Fig. 3 Scoring plot of PLS - DA

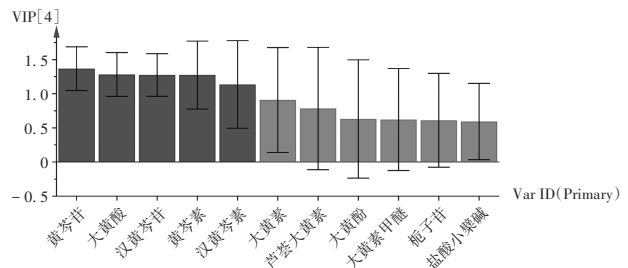


图4 PLS - DA模型VIP图

Fig. 4 VIP plot of PLS - DA

3 讨论

3.1 指标成分选择

四季三黄丸由大黄、黄柏、黄芩、栀子以水泛丸制

成,本研究中综合考虑各药味的特征性有效成分,最终选取君药黄芩中的黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素,君药大黄中的芦荟大黄素等5种蒽醌类成分及臣药栀子中的栀子苷;考虑君药黄柏的特征成分黄柏碱含量较低,故选取有效成分盐酸小檗碱。

3.2 色谱条件选择

采用光电二极管阵列检测器对供试品溶液进行190~400 nm波长紫外全波长扫描,结果不同成分的紫外吸收存在差异。比较238, 250, 270 nm等波长下的色谱图发现,选择250 nm波长测定时11种化学成分的色谱峰基线平坦,与其相邻色谱峰之间均能达到良好分离,且响应值较高,故选择250 nm作为检测波长。在流动相的选择中,乙腈的分离效果优于甲醇,采用乙腈-水作为流动相时盐酸小檗碱峰拖尾,故在流动相中加入0.1%三氟乙酸,结果盐酸小檗碱峰基线平稳,峰形较好。

3.3 样品含量测定与化学计量学分析结果评价

25批四季三黄丸样品中11种成分含量测定结果表明,不同厂家的样品中上述成分含量差异均较大。CA结果显示,25批样品中S1-S9、S10-S25可各聚为一类,不同批次的样品均表现以企业为主的质量聚类分布,可能与不同产地原药材中的指标成分含量差异及生产过程中的投料质量差异有关,提示企业应在生产过程中保证药材来源标准化,并细化工艺参数,提升产品整体质量的一致性。PLS-DA结果显示,黄芩苷、大黄酸、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素对四季三黄丸的质量贡献度较大,是影响该产品质量的主要成分,提示相关企业应重点关注制剂中上述成分尤其是黄芩苷和大黄酸的含量。建立其质量控制标准,对于确保产品疗效、提升产品质量具有一定意义。

3.4 方法评价

本研究中采用了UPLC法同时测定了四季三黄丸中11种成分的含量,建立了四季三黄丸多指标成分定量控制方法,同时结合化学计量学方法对含量检测结果进行了综合评价,筛选出影响该产品质量的差异标志物,可为该制剂的质量控制提供参考。

参考文献

[1] WS₃-B-0246-90,中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂第二册[S].
[2] 黄淑彰. RP-HPLC法测定四季三黄片中栀子苷的含量[J]. 广西中医药,2004,27(4):53-54.
[3] 许江红,张若良. HPLC法测定四季三黄片中黄芩苷的含量[J]. 江西中医学院学报,2006,18(6):12.

[4] 冯 看,杨 黎. HPLC测定四季三黄片中大黄素和大黄酚的含量[J]. 广西中医学院学报,2008,11(2):50-52.
[5] 汪佳萍,柴 军,吕林峰. HPLC同时测定四季三黄片中芦荟大黄素、黄芩苷、黄柏酮和西红花苷-I的含量[J]. 中国现代应用药学,2016,33(2):199-203.
[6] 张海红,王 树,张丹参,等. RP-HPLC法同时测定四季三黄片中5种指标成分[J]. 中国现代应用药学,2012,34(10):1915-1918.
[7] 岳 磊,张 丹,黄丽杰,等. UPLC-MS/MS法同时测定三黄片中5种成分的含量[J]. 药品评价,2021,18(13):791-794.
[8] 赵鸿鹏,许 浚,张洪兵,等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物(Q-Marker)的发现策略及应用[J]. 中草药,2021,52(9):2557-2565.
[9] 孙 昱,徐 敢,马双成,等. 中药质量整体评价研究思路探讨[J]. 药学学报,2021,56(7):1749-1750.
[10] 陈丽华,肖发林,黄诗雨,等. 中药质量评价研究思路及创新发展趋势[J]. 中草药,2021,52(9):2541-2547.
[11] 袁源见,王小青,陈 超,等. 栀子苷的药理作用研究新进展[J]. 中兽医医药杂志,2019,38(6):22-23.
[12] GUO LX, XIA ZN, GAO X, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor plays a critical role in geniposide-regulated insulin secretion in INS-1 cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(2):237-241.
[13] 刘春雷,刘燕琴,陈艾萌,等. 不同栀子品系果实中活性成分累积规律探究[J]. 中成药,2021,43(2):436-440.
[14] ARWEILER NB, PERGOLA G, KUENZ J, et al. Clinical and antibacterial effect of an anti-inflammatory toothpaste formulation with *Scutellaria baicalensis* extract on experimental gingivitis[J]. Clin Oral Investig, 2011, 15(6):909-913.
[15] FENG T, ZHOU LY, GAI SC, et al. *Acacia catechu* (L. f.) Willd and *Scutellaria baicalensis* Georgi extracts suppress LPS-induced pro-inflammatory responses through NF- κ B, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in alveolar epithelial type II cells [J]. Phytother Res, 2019, 33(12):3251-3260.
[16] 郭玲玲,刘 毅,禄梦杰,等. HPLC法同时测定陕西产不同生长年限野生和栽培黄芩中9种化学成分的含量[J]. 中草药,2018,49(4):935-940.
[17] 吴珊珊,胡 麟,龚晓猛,等. HPLC法同时测定不同等级黄柏饮片多指标成分的含量[J]. 中国药房,2016,27(15):2135-2137.
[18] 熊 敏. 黄柏化学成分分析及药理作用研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(14):34-35.
[19] 严 辉,谢舒平,濮宗进,等. 基于UPLC-PDA指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价大黄质量[J]. 中草药,2020,51(18):4755-4762.

(收稿日期:2023-05-09;修回日期:2023-12-10)

稿件查询专线(023)86592565 外联发行(023)86592257(传真)