

基于指纹图谱及化学模式识别的归芪通脉合剂质量评价[△]

王韵旨^{1*}, 郭丽¹, 吴作敏¹, 宁萌¹, 应真真¹, 金少举², 于晓涛¹, 王瑞^{1#} (1. 漯河市第一人民医院药学部/河南省中药制剂与加工中医药重点实验室/河南省中药制剂现代化技术研发与临床应用工程研究中心, 河南漯河 462000; 2. 漯河医学高等专科学校药学系, 河南漯河 462002)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2503-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.14



摘要 **目的** 建立归芪通脉合剂的指纹图谱, 结合化学模式识别评价其质量。**方法** 以芸香柚皮苷为参照峰, 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》建立13批归芪通脉合剂的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱, 指认共有峰并进行相似度评价; 进行层次聚类分析(HCA)、主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA), 以变量重要性投影(VIP)值大于1为标准筛选影响制剂质量的差异标志物。**结果** 13批归芪通脉合剂指纹图谱共有19个共有峰, 相似度为0.928~0.990; 指认了8个共有峰, 分别为7号峰(羟基红花黄色素A)、8号峰(芍药内酯苷)、9号峰(芍药苷)、10号峰(毛蕊异黄酮葡萄糖苷)、12号峰(甘草苷)、14号峰(甘草酸铵)、16号峰(芸香柚皮苷)、19号峰(橙皮苷)。HCA结果显示, 13批样品可分为3类, 其中S5、S9、S11~S13为一类, S4、S8为一类, S1~S3、S6~S7、S10为一类。PCA结果显示, 主成分1~7的累计方差贡献率为92.115%。OPLS-DA结果显示, 芸香柚皮苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸铵和11、1号峰对应成分的VIP值均大于1。**结论** 建立了归芪通脉合剂的HPLC指纹图谱, 结合化学模式识别技术可用于评价该制剂的整体质量; 芸香柚皮苷等6个成分是影响归芪通脉合剂质量的差异标志物。

关键词 归芪通脉合剂; 高效液相色谱法; 指纹图谱; 化学模式识别分析; 差异标志物; 质量评价

Quality evaluation of Guiqi tongmai mixture based on fingerprint and chemical pattern recognition

WANG Yunzhi¹, GUO Li¹, WU Zuomin¹, NING Meng¹, YING Zhenzhen¹, JIN Shaoju², YU Xiaotao¹, WANG Rui¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Luohe/Henan Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmaceutics and Processing/Henan Provincial Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine Preparation Modernization Technology Research & Development and Clinical Application, Henan Luohe 462000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Luohe Medical College, Henan Luohe 462002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish the fingerprint of Guiqi tongmai mixture and evaluate its quality in combination with chemical pattern recognition. **METHODS** Using narirutin as reference peak, HPLC fingerprint of Guiqi tongmai mixture was established with *Similarity Evaluation System of Chromatographic Fingerprint of TCM* (2012 edition). Common peaks identification and similarity evaluation were conducted. Hierarchical cluster analysis (HCA), principle component analysis (PCA) and orthogonal partial least square-discriminate analysis (OPLS-DA) were performed, and the value of variable importance in the projection (VIP) greater than 1 was taken as the standard to screen the differential markers affecting the quality of Guiqi tongmai mixture. **RESULTS** Nineteen common peaks in the HPLC fingerprints of thirteen batches of Guiqi tongmai mixture were calibrated, and the similarities of them were 0.928-0.990; eight common peaks were identified, including the peak 7 (hydroxysafflor yellow A), peak 8 (albiflorin), peak 9 (paeoniflorin), peak 10 (calycosin-7-O-glucoside), peak 12 (liquiritin), peak 14 (ammonium glycyrrhizinate), peak 16 (narirutin) and peak 19 (hesperidin). According to the results of HCA, thirteen batches of samples could be clustered into three categories: S5, S9 and S11-S13 were clustered into one category; S4 and S8 were clustered into one category; S1-S3, S6-S7 and S10 were clustered into one category. The results of PCA indicated that the accumulative variance contribution rate of the principle components 1-7 was 92.115%. The results of OPLS-DA showed that VIP values of narirutin, paeoniflorin, liquiritin, ammonium glycyrrhizinate, the components corresponding to peak 11 and peak 1 were greater than 1. **CONCLUSIONS** HPLC fingerprint of Guiqi tongmai mixture is established, and it could be used for quality evaluation of Guiqi tongmai mixture by combining with chemical pattern recognition techniques. Six components such as narirutin are differential markers affecting the quality of Guiqi tongmai mixture.

KEYWORDS Guiqi tongmai mixture; HPLC; fingerprint; chemical pattern recognition; differential markers; quality evaluation

[△]基金项目 漯河医学高等专科学校创新创业发展能力提升工程
科研类项目(No.2021LYZKJXM037, No.2021LYZKJXM043)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 药剂学。电话: 0395-3356189。
E-mail: 2044711171@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学与临床。电
话: 0395-3356116。E-mail: wangrui56116@163.com

归芪通脉合剂由黄芪、当归、川芎、红花、赤芍、党参、桃仁、白术、陈皮、茯苓、甘草、地龙、僵蚕、蜈蚣14味中药组成,由经典名方“补阳还五汤”加减而成,全方以活血行气药为主,辅以通经活络之品,具有活血通络、行气化瘀的功效,主要用于缺血性脑卒中恢复期气虚血瘀证的临床治疗,对手足不遂、肢体麻木、舌强语蹇等症状的缓解效果较好^[1]。

本课题组前期对归芪通脉合剂的提取工艺进行了优化,并建立了黄芪甲苷和羟甲基红花黄色素A的含量测定方法^[1]。该药的现行质量标准除对制剂性状、装量、密度、pH值和微生物限度进行规定外,仅要求采用薄层色谱法对制剂中的党参、赤芍和黄芪进行定性鉴别^[2],且尚未见归芪通脉合剂质量控制的相关研究报道。由于中药复方制剂疗效的发挥是多种化学成分共同作用的结果,故药材的薄层鉴别和单个或数个成分的含量测定无法充分反映归芪通脉合剂的整体质量^[3]。

指纹图谱结合化学模式识别可实现对中药饮片及其制剂整体质量的全面分析。中药指纹图谱技术能较充分地提取中药及其复方制剂色谱图中的化学成分信息,具有信息量大、专属性、整体性和模糊性强的特点,是目前中药制剂分析的常用方法之一^[4]。化学模式识别技术可分为两类:一类是无监督的分析方法,包括层次聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)和主成分分析(principle component analysis, PCA)等;另一类是有监督的分析方法,包括偏最小二乘法-判别分析和正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least square-discriminate analysis, OPLS-DA),上述方法可通过对指纹图谱中的多维数据信息进行分类、降维等处理,筛选出其中的质量差异标志物,从而客观、系统、全面地分析中药及其复方制剂的整体质量,并为其质量控制提供依据^[5]。基于此,本研究拟建立归芪通脉合剂的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱,同时结合化学模式识别技术全面、系统地评价该药的质量,旨在为后续的质量控制、药效学和作用机制研究提供参考,为相关中药新药的开发提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有LC-20AD型HPLC仪、AUW-120D型十万分之一电子天平(日本Shimadzu公司),5810R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司),Milli-Q型超纯水仪(美国Millipore公司),KQ-600DE型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

芍药苷对照品(批号110736-201842,纯度97.4%)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(批号111920-201606,纯度97.6%)、甘草苷对照品(批号111610-201607,纯度93.1%)、甘草酸铵对照品(批号110731-201720,纯度

97.7%)均购自中国食品药品检定研究院;羟基红花黄色素A对照品(批号MUST-19082111,纯度98.1%)、芍药内酯苷对照品(批号MUST-19041601,纯度99.1%)、橙皮苷对照品(批号MUST-19030701,纯度98.5%)均购自成都曼思特生物科技有限公司;芸香柚皮苷对照品(批号DST200519-098,纯度99.2%)购自成都德思特生物技术有限公司;甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

13批归芪通脉合剂[编号S1~S13,批号分别为20210512、20210620、20210725、20210808、20210826、20210924、20211005、20211028、20211205、20211219、20220108、20220117、20220223,规格100 mL(每1 mL相当于饮片总量0.85 g)]均由漯河市第一人民医院制剂室提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱条件参考相关文献^[1]:以Gemini Phenomenex C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以乙腈(A)-0.1%磷酸溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~5 min, 15%A→20%A; 5~30 min, 20%A; 30~53 min, 20%A→80%A; 53~58 min, 80%A→15%A);流速为0.8 mL/min;柱温为30℃;检测波长为230 nm;进样量为5 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 取羟基红花黄色素A、芍药内酯苷、芍药苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷、甘草酸铵、芸香柚皮苷、橙皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,得到上述各成分质量浓度分别为524.89、406.47、30.19、81.98、170.37、121.15、318.43、60.06 μg/mL的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密吸取归芪通脉合剂样品2.5 mL,用甲醇定容至10 mL量瓶中,超声(功率120 W,频率40 kHz)提取30 min,静置后取上清液1.5 mL,置于离心管中,以14 000 r/min离心10 min,取上清液,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3 HPLC指纹图谱的建立

2.3.1 精密度试验 精密吸取“2.2.2”项下编号为S4的供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续测定6次,以芸香柚皮苷为参照峰,计算各共有峰的相对峰面积和相对保留时间。结果显示,各共有峰相对峰面积的RSD为0.21%~2.53%(n=6),相对保留时间的RSD为0.02%~0.28%(n=6),表明方法精密度良好。

2.3.2 稳定性试验 精密吸取“2.2.2”项下编号为S4的供试品溶液,分别于室温下放置0、3、6、12、18、24 h时按“2.1”项下色谱条件测定,以芸香柚皮苷为参照峰,计算各共有峰的相对峰面积和相对保留时间。结果显示,各共有峰相对峰面积的RSD为0.22%~3.24%(n=6),相对保留时间的RSD为0.02%~0.76%(n=6),表明样品

溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.3.3 重复性试验 精密吸取“2.2.2”项下编号为S4的供试品溶液6份,按“2.1”项下色谱条件测定,以芸香柚皮苷为参照峰,计算各共有峰的相对峰面积和相对保留时间。结果显示,各共有峰相对峰面积的RSD为0.13%~3.13%($n=6$),相对保留时间的RSD为0.05%~1.12%($n=6$),表明方法重复性良好。

2.3.4 HPLC指纹图谱的建立 精密吸取按“2.2.2”项下方法配制的各批归芪通脉合剂供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定,将所得图谱数据导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》,以色谱峰数量及峰面积均较稳定的S4样品为参照,采用中位数法,设置时间窗宽度为0.2 min,经多点校正后进行色谱峰匹配、叠加,得到叠加指纹图谱和对照指纹图谱(R)^[6]。结果显示,13批样品共有19个共有峰,详见图1。

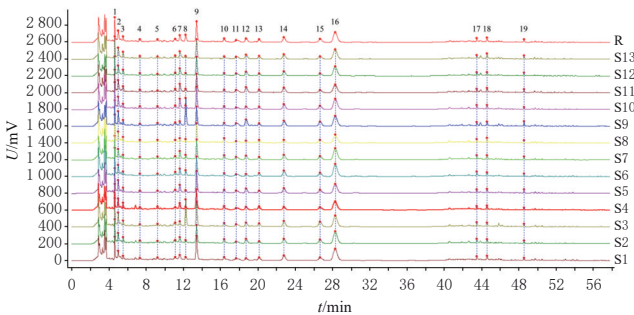
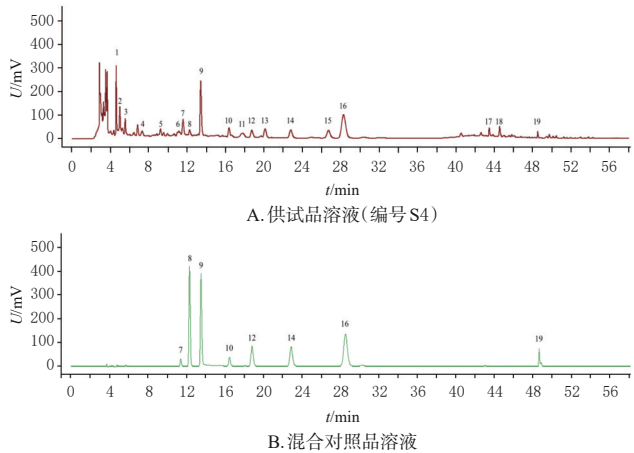


图1 13批归芪通脉合剂样品的HPLC叠加指纹图谱和对照指纹图谱

2.3.5 共有峰的指认 将编号为S4的供试品溶液与混合对照品溶液的色谱图进行叠加对比后,共指认了8个共有峰,分别为7号峰(羟基红花黄色素A)、8号峰(芍药内酯苷)、9号峰(芍药苷)、10号峰(毛蕊异黄酮葡萄糖苷)、12号峰(甘草苷)、14号峰(甘草酸铵)、16号峰(芸香柚皮苷)、19号峰(橙皮苷)。结果见图2。



7: 羟基红花黄色素A; 8: 芍药内酯苷; 9: 芍药苷; 10: 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 12: 甘草苷; 14: 甘草酸铵; 16: 芸香柚皮苷; 19: 橙皮苷

图2 归芪通脉合剂指纹图谱共有峰指认的HPLC图

2.3.6 相似度评价 应用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》对13批归芪通脉合剂样品的图谱进行相似度评价。结果显示,13批样品图谱与对照指纹图谱的相似度分别为0.983、0.989、0.961、0.990、0.987、0.983、0.988、0.976、0.928、0.986、0.980、0.989、0.985,表明13批归芪通脉合剂的化学成分一致性较好,整体质量相对稳定。因芸香柚皮苷的分离度较好、峰面积较大、峰形和保留时间稳定,故选择芸香柚皮苷为参照峰,得到13批样品19个共有峰相对保留时间的RSD为0.05%~1.94%,说明各批样品共有峰的保留时间较为稳定;19个共有峰相对峰面积的RSD为6.30%~35.33%,表明部分成分含量可能存在较大差异。

2.4 HCA

以19个共有峰峰面积为变量,使用SPSS 25.0软件进行标准化处理,采用Ward法以平方欧氏距离为测度进行HCA^[7]。结果(图3)显示,当平方欧氏距离为15时,13批样品可分为3类,其中S5、S9、S11~S13为一类,S4、S8为一类;S1~S3、S6~S7、S10为一类,提示不同批次归芪通脉合剂样品的化学成分存在差异,推测可能与其原饮片来源差异有关。

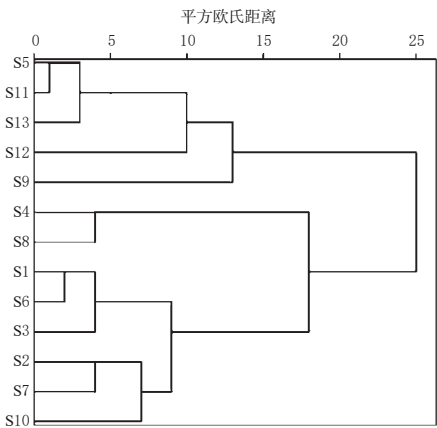


图3 13批归芪通脉合剂样品的HCA树状图

2.5 PCA

以19个共有峰峰面积为变量,使用SPSS 25.0软件进行PCA。结果(表1)显示,以特征值大于1为标准,筛选得到7个主成分,其累计方差贡献率达到92.115%,表明这7个主成分可以反映13批归芪通脉合剂原始色谱图中的大部分信息^[8]。旋转因子载荷系数能综合反映各成分对不同主成分的影响,其绝对值越大则成分对主成分的影响越大^[9]。结果显示,主成分1中,16号峰(芸香柚皮苷)、12号峰(甘草苷)和11号峰的因子载荷系数较大,分别为0.948、0.927、0.745,说明其对制剂质量的影响较大;9号峰(芍药苷)是影响主成分2的主要因子(因子载荷系数为0.835);14号峰(甘草酸铵)和7号峰(羟基红花黄色素A)是对主成分3影响较大的特征向量(因子

载荷系数分别为0.888、0.757);17号峰和19号峰(橙皮苷)是主成分4的主要决定因子(因子载荷系数分别为0.842、0.696);主成分5中,18号峰和2号峰的因子载荷系数较大,分别为0.874、0.832;主成分6主要反映了6号峰和4号峰的信息(因子载荷系数分别为0.933、0.774);主成分7主要反映了5号峰的信息(因子载荷系数为0.776)。

表1 归芪通脉合剂PCA特征值及方差贡献率

主成分	初始特征值			旋转后特征值		
	总计	方差贡献率/%	累计方差贡献率/%	总计	方差贡献率/%	累计方差贡献率/%
1	5.004	26.337	26.337	3.195	16.813	16.813
2	3.046	16.033	42.370	2.980	15.683	32.497
3	2.810	14.790	57.160	2.770	14.577	47.074
4	2.629	13.838	70.998	2.368	12.461	59.534
5	1.629	8.574	79.572	2.229	11.733	71.267
6	1.372	7.220	86.792	2.088	10.989	82.257
7	1.011	5.323	92.115	1.873	9.858	92.115

2.6 OPLS-DA

为更好地分析样品之间的差异,本研究根据PCA、HCA结果,以19个共有峰峰面积为变量,使用SIMCA 14.1软件对13批归芪通脉合剂样品进行OPLS-DA。结果显示,模型X矩阵的解释能力参数(R_x^2)、模型的稳定性参数(R_y^2)和模型的预测能力参数(Q^2)分别为0.763、0.942、0.816,均大于0.5,表明建立的模型拟合较好,具有较高的稳定性和预测性^[10],可用于分析不同批次归芪通脉合剂样品之间的质量差异。OPLS-DA得分图(图4)显示,13批样品可分为3类,与HCA结果一致。

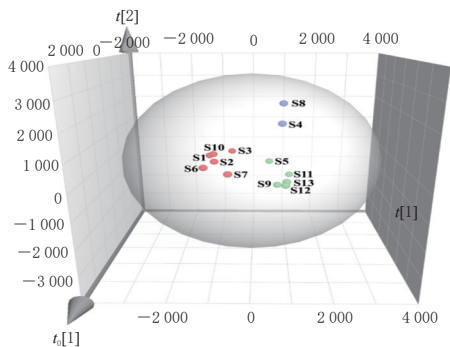


图4 13批归芪通脉合剂样品的OPLS-DA得分图

在OPLS-DA载荷图中,各色谱峰投影点离原点越远,表明其代表的变量权重值越大^[11]。由该载荷图(图5)可知,16、9、12、14、11、1、7号峰对应成分具有较大的贡献。

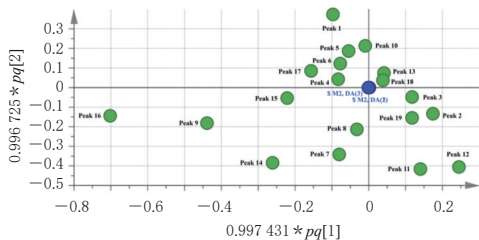


图5 13批归芪通脉合剂样品的OPLS-DA载荷图

变量重要性投影(variable importance in the projection, VIP)值越大,表示对应成分对样品的分类贡献越大。本研究以VIP值>1为标准^[12],筛选影响归芪通脉合剂质量的差异标志物。结果(图6)显示,共筛选得到6个对样品质量影响较大的共有峰,依次为16号峰(芸香柚皮苷)、9号峰(芍药苷)、12号峰(甘草苷)、14号峰(甘草酸铵)、11号峰、1号峰。

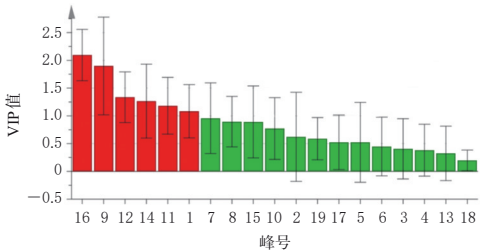


图6 归芪通脉合剂各共有峰的VIP值

3 讨论

3.1 提取条件的考察

本课题组前期考察了不同提取溶剂(75%甲醇、50%甲醇、25%甲醇、水)和超声提取时间(15、30、45 min)对供试品溶液色谱峰数量和响应强度的影响。结果显示,以75%甲醇为溶剂超声提取30 min时,所得供试品溶液色谱图中色谱峰的数量较多且响应较强,故选择75%甲醇为提取溶剂,超声提取时间为30 min。

3.2 色谱条件的优化

本课题组前期对流动相(乙腈-0.1%甲酸溶液、乙腈-0.05%磷酸溶液、乙腈-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.2%磷酸溶液)、柱温(25、30、35℃)、流速(0.8、1.0、1.2 mL/min)、洗脱程序进行了优化。结果显示,当选择流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液、柱温为30℃、流速为0.8 mL/min并进行梯度洗脱时,所得色谱图的基线较平稳,色谱峰数量较多,色谱峰分离度和峰形较好。同时,本课题组使用二极管阵列检测器在190~800 nm波长下对归芪通脉合剂供试品溶液进行了扫描,通过对比不同检测波长下各色谱图中的色谱峰数量、色谱峰响应强度和基线稳定性发现,在230 nm波长处采集的色谱图基线较平稳,色谱信息较丰富,色谱峰峰面积较大,故确定检测波长为230 nm。

3.3 指纹图谱结果分析

为排除个别超常数据对结果的影响,本研究在建立13批归芪通脉合剂样品的HPLC指纹图谱时选择了中位数法,使得到的对照指纹图谱更具代表性^[13]。13批样品与对照指纹图谱的相似度为0.928~0.990,表明归芪通脉合剂的制备工艺稳定性较好;但样品中部分成分色谱峰相对峰面积的RSD较大,这可能与样品原饮片来源不同有关;另外,从归芪通脉合剂样品中识别出8种化学成分,分别来自处方中的黄芪、红花、赤芍、甘草和陈皮^[1]。

3.4 化学模式识别结果分析

指纹图谱分析结果可在一定程度上反映出各批次样品化学成分组成的相似性和含量的高低,为进一步提取指纹图谱中的有效信息,本研究采用化学模式识别技术对共有峰的峰面积进行了分析^[14]。HCA结果显示,13批归芪通脉合剂样品可分为3类,其中S5、S9、S11~S13为一类,S4、S8为一类,S1~S3、S6~S7、S10为一类,这可能与原饮片采收地点和时间不同有关。利用PCA进行降维分析,筛选得到7个导致13批样品分类差异的主成分,由旋转因子载荷矩阵可知,8个已知成分中有6个成分与该制剂质量差异有关。OPLS-DA结果显示,芸香柚皮苷(16号峰)、芍药苷(9号峰)、甘草苷(12号峰)、甘草酸铵(14号峰)和11、1号峰对应成分的VIP值均大于1,表明这6个成分是影响样品质量的差异标志物。有研究表明,芍药苷可通过激活脑卒中大鼠体内的环磷酸腺苷/蛋白激酶A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路来发挥改善神经功能的作用^[15];芸香柚皮苷具有较强的抗氧化和抗炎活性,能减轻脑缺血/再灌注损伤,具有神经保护作用^[16];甘草苷可通过抑制细胞间黏附因子1的表达和降低髓过氧化物酶的活性来减轻脑缺血/再灌注诱发的炎症反应^[17];甘草酸铵是活性成分甘草酸的单铵盐,能通过减少脑缺血/再灌注损伤过程中丙二醛的生成而抑制脑神经细胞的凋亡^[18]。可见,6个差异标志物中的4个已知成分对缺血性脑卒中均有改善作用,其中芍药苷和芸香柚皮苷分别为处方中赤芍和陈皮的主要活性成分,甘草酸铵和甘草苷为处方中甘草的主要活性成分,因此建议严格把关制剂中赤芍、甘草和陈皮饮片的质量,并在现有的归芪通脉合剂质量标准中增加芍药苷、甘草酸铵、甘草苷和芸香柚皮苷的含量测定项。

由于归芪通脉合剂的化学成分复杂,且部分紫外吸收较弱的化合物(如黄芪甲苷)难以通过二极管阵列检测器进行测定^[19],因此在后续研究中,可在分离纯化的基础上结合质谱和核磁共振等技术确认未知成分的结构,使用多种技术手段对样品中的化学成分进行更为全面的分析。

综上所述,本研究建立了归芪通脉合剂的HPLC指纹图谱,结合化学模式识别分析可用于评价归芪通脉合剂的整体质量;芸香柚皮苷等6个成分是影响该制剂质量的差异标志物。

参考文献

- [1] 郭丽,陈皓,贾明璐,等.层次分析法及多指标正交试验优化归芪通脉合剂水提工艺[J].中国现代中药,2021,23(6):1068-1075.
- [2] 河南省药品监督管理局.河南省医疗机构制剂标准:Z20210112000[S].2021-09-10.
- [3] 赵峰,高太祥,石莉尧,等.越婢加术汤的HPLC指纹图

谱建立、含量测定及化学模式识别分析[J].中国药房,2021,32(22):2724-2730.

- [4] 周昱杉,梁洁,信晨曦,等.中药复方制剂质量评价方法[J].中华中医药学刊,2019,37(3):589-592.
- [5] 孔浩,郭庆梅,王慧慧,等.主成分分析法在中药质量评价中的应用[J].辽宁中医杂志,2014,41(5):890-892.
- [6] 杜义龙,李赛,李艳荣,等.半枝莲标准汤剂的指纹图谱建立与抗氧化活性成分的化学模式识别[J].中国药房,2022,33(4):425-432.
- [7] 刘庆焕,白建疆,张岩,等.基于指纹图谱、模式识别及多成分定量的金花清感颗粒质量评价研究[J].中国现代应用药学,2021,38(21):2701-2707.
- [8] 罗思妮,孙冬梅,魏梅,等.基于指纹图谱和化学计量学的不同产地药用大黄的质量评价[J].中药材,2020,43(9):2194-2199.
- [9] 王康宇,何文媛,葛威,等.当归四逆汤物质基准的HPLC指纹图谱分析[J].中华中医药杂志,2022,37(7):4102-4108.
- [10] 郑露,李鸿,张钰,等.不同产地文王一支笔的HPLC指纹图谱及化学模式识别[J].药物分析杂志,2022,42(5):896-903.
- [11] 孙岩,吴晨光,韩群,等.HPLC指纹图谱结合化学模式识别评价祖师麻注射液的整体质量[J].中草药,2020,51(8):2170-2176.
- [12] 王梦,田伟,王鑫国,等.彝族药姜味草指纹图谱的建立和化学模式识别分析及含量测定[J].中国药学杂志,2022,57(5):342-349.
- [13] 刘妍妍,张慧文,白云霞,等.蒙药三子散HPLC指纹图谱结合化学模式识别研究[J].中国药房,2022,33(3):319-325.
- [14] 陈淑丽,孙媛,魏晨旭,等.活血止痛胶囊的高效液相指纹图谱建立、化学模式识别分析及3种成分的含量测定[J].中国医院药学杂志,2022,42(3):242-247.
- [15] 陈敬君,马贤聪,杨泉,等.芍药苷调控环磷酸腺苷/蛋白激酶A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路对脑卒中大鼠的影响[J].安徽医药,2022,26(6):1073-1078,1273.
- [16] AHMED S, KHAN H, ASCHNER M, et al. Therapeutic potential of naringin in neurological disorders[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 132: 110646.
- [17] 孙雅煊,刘婷,戴雪伶,等.甘草苷抗脑缺血再灌注炎症损伤研究[J].食品科学,2010,31(23):353-355.
- [18] 张淙,戴雪伶,林昌君,等.甘草中的活性物质在心脑血管疾病治疗中的应用[J].北京联合大学学报(自然科学版),2010,24(4):69-72,82.
- [19] 徐翠珊,陈俭双,张舒彦,等.复方麝香黄芪滴丸HPLC指纹图谱的建立及多成分含量测定[J].中国新药杂志,2020,29(16):1894-1901.

(收稿日期:2022-03-28 修回日期:2022-09-21)

(编辑:陈宏)