

引用:谢灿,惠博平,左亚杰,欧阳荣,陈文明. 基于化学计量学方法和指纹图谱技术研究乌药不同炮制品的质量控制[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(11): 152-158.

基于化学计量学方法和指纹图谱技术研究乌药不同炮制品的质量控制

谢 灿¹, 惠博平², 左亚杰¹, 欧阳荣¹, 陈文明¹

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的:建立乌药不同炮制品的指纹图谱,并利用化学计量学方法研究乌药不同炮制品化学成分的差异及筛选潜在的质量标志物。方法:分别收集6个批次乌药药材并制备成乌药生品、盐炙品和麸炒品,采用Agilent ZORBAX SB-C18(5 μ m, 4.6mm $\times$ 250 mm)色谱柱;流动相为甲醇-0.1%甲酸溶液,梯度洗脱;流速为0.8 ml/min;检测波长为254 nm;柱温为25 $^{\circ}$ C;进样量为5 μ l;并基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS技术对乌药不同炮制品指纹图谱中共有峰进行解析,并采用SPSS 26.0, SIMCA 14.1软件进行聚类分析、主成分分析和正交偏最小二乘判别分析。结果:建立了不同批次乌药不同炮制品的指纹图谱,确定了9个共有峰,通过聚类分析和主成分分析区分了乌药生品、盐炙品和麸炒品,利用正交偏最小二乘判别分析筛选出乌药炮制前后质量差异标志物,进而对其中2个质量标志物(3号峰,去甲异波尔定和5号峰,异乌药内酯)以及6号峰乌药醚内酯进行含量测定。结论:本研究所建立的不同批次的乌药生品、盐炙品和麸炒品HPLC指纹图谱稳定、简便、快速,结合化学计量学分析方法可用于探索乌药不同炮制品的潜在质量标志物。

[关键词] 乌药;炮制;盐炙品;麸炒品;指纹图谱;化学计量学

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.036

乌药为樟科植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. 的干燥块根,又名矮樟、香桂樟、铜钱柴等,主产于浙江、湖南、广西壮族自治区、广东等地方^[1]。其作为我国传统中药材,已有一千多年的药用历史。乌药具有优良的生物活性^[2],临床常用于治疗腹痛、尿频和消化系统等疾病,民间亦常用乌药叶治疗急性蜂窝组织炎、臀痈、胃炎以及风湿性关节炎等。药理研究显示乌药根块提取物具有抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等作用^[3-5]。历来有关中药材炮制方法的记载有十余种,但其记述相对而言较为简单,如《全国中药炮制经验集成》中记载了湖南、湖北、江西、贵州等各省中药材的炮制方法^[6],提及乌药炮制品种多为乌药片(即生品)、酒炒乌

药、麸炒乌药、盐炒乌药等^[7-8]。

中药质量是中药有效性、安全性的关键因素,是中药临床疗效的根本保证。刘昌孝院士提出的中药质量标志物(Q-Marker)以整体观为指导,使中药变得更加安全有效,质量可控且机制明确^[9-10]。指纹图谱是实现鉴别中药真实性,评价质量一致性和产品稳定性的可行模式,能较全面地反映药材所含化学成分的相对关系,是目前一种有效的中药质量控制方法。化学模式识别包括聚类分析(HCA),主成分分析(PCA),正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)等,通过降维优化数据,提高检测准确性,而化学计量法与指纹图谱的结合运用,可有效提升对指纹图谱中数据筛选效率,能够科学、有效

基金项目:湖南省中药炮制技术传承基地(国中医药规财发[2015]21号、国中医药科技中药便函[2022]59号);湖南省教育厅科学研究项目优秀青年项目(18B231)

第一作者:谢灿,男,主管药师,研究方向:药物制剂

通信作者:陈文明,男,理学硕士,副主任药师,研究方向:中药质量控制研究, E-mail: 21326693@qq.com

地反映药材的内在质量,因此,两者结合已在较多中药研究中应用^[11]。

目前,中药材乌药及其配方颗粒的 HPLC 指纹图谱已有研究^[12-14],但多为乌药不同产地或同一植物不同药用部位质量评价与控制,尚无运用指纹图谱结合化学计量学分析对乌药不同炮制方法进行质量控制研究。因此,本研究采用 HPLC 法建立乌药不同炮制方法的指纹图谱,并进一步采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术对其主要化学成分进行结构鉴定。此外,运用聚类分析、主成分分析和正交偏最小二乘判别分析对乌药生品、麸炒品和盐炙品进行识别归类,旨在结合指纹图谱与化学模式识别筛选能体现乌药炮制特色的指标性成分,以期对乌药生品、麸炒品和盐炙品的质量属性进行有效评价,为乌药炮制前后质量标准的建立提供参考依据。

1 实验材料

1.1 仪器 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 系统(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Acquity UPLC BEH C18(50 mm×2.1 mm,1.7 μm)型色谱柱(美国 Waters 公司);Agilent 1200 高效液相色谱仪(VWD 检测器,美国 Agilent 公司);KQ2200 dB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);真空冷冻干燥机(杭州旌斐仪器科技有限公司);EXPE105 型电子天平、XS205 型十万分之一天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 药物与试剂 乌药生品:购自湖南省南国药都中药饮片有限公司(产地:湖南省衡阳市南岳区,批号:211201,221002)和湖南春可回中药饮片有限公司(产地:湖南省邵阳市,批号:210901;产地:湖南邵阳邵东市,批号:211105,220312;产地:湖南娄底新化县,批号:220508),经湖南中医药大学第一附属医院张裕民教授鉴定为樟科植物乌药 *Lindera aggregata*(Sims) Kosterm. 的干燥块根。乌药盐炙品:取乌药片 500 g,加入盐水搅拌,浸润 1 h,待药材完全浸湿后,置于炒制容器内,用文火加热炒干,取出晾后,备用。乌药麸炒品:先将炒制容器加热至撒入麸皮 100 g 起烟,投入乌药片 500 g,迅速翻动,炒至乌药表面呈黄色或深黄色时,取出,筛去麸皮,放凉,即得。对照品:异乌药内酯(生产批号: C11208292)购自于麦克林试剂公司、去甲波

尔定(生产批号:DST200506060)购自于乐美天医药公司以及乌药醚内酯(生产批号:111588-201204)购自于中国食品药品检定研究院。试剂:甲酸(分析纯)、甲醇(分析纯)(天津市科密欧化学试剂有限公司);甲醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯)(德国 Merck 公司);怡宝水(华润怡宝饮料有限公司)。

2 实验方法

2.1 供试品溶液的制备 分别精密称取 6 个批次乌药不同方法炮制(生品、盐炙品、麸炒品)粉碎过筛(100 目)后样品粉末 0.25 g 置于 100 ml 95%乙醇,超声提取,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得。

2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取对照品去甲波尔定 2.51 mg、异乌药内酯 2.54 mg、乌药醚内酯 2.56 mg 分别于 5 ml 容量瓶中,加甲醇制成每 1 ml 各约含 0.502、0.508、0.512 mg 的溶液,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得。

2.3 空白溶液 色谱甲醇溶液。

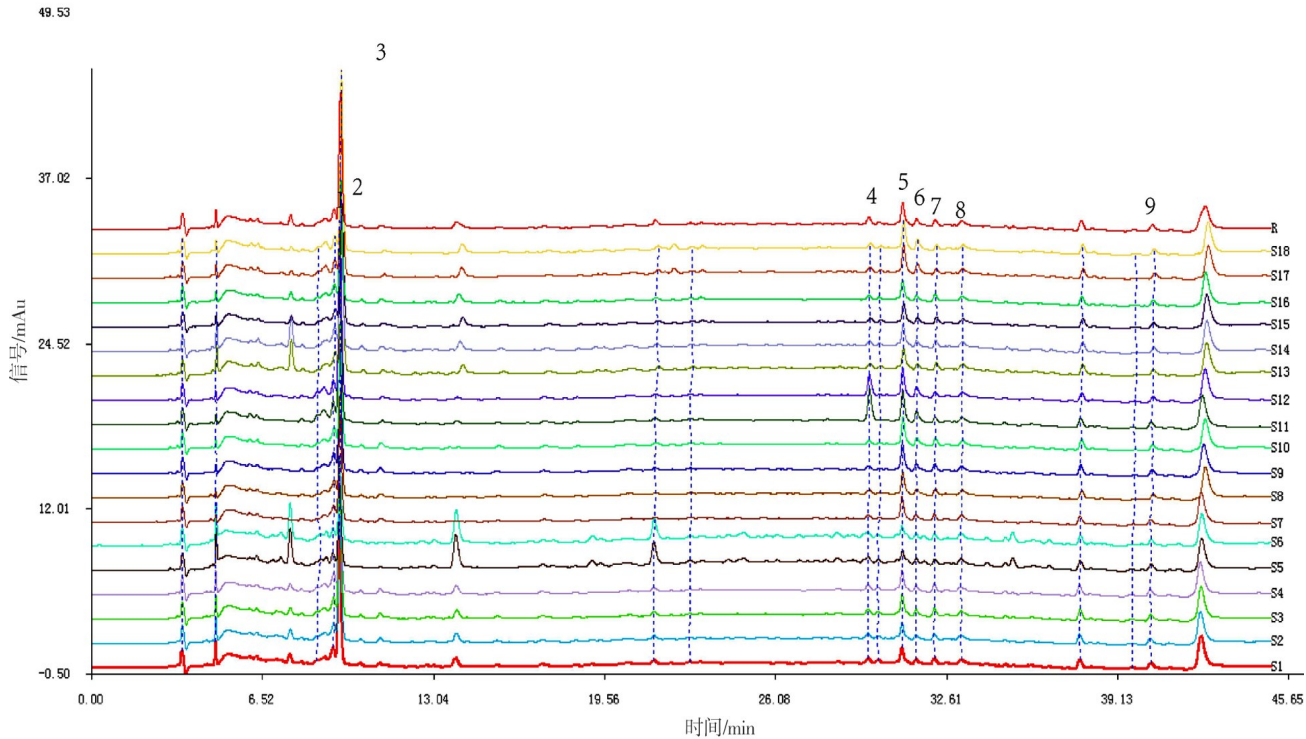
2.4 HPLC 色谱条件 采用 Agilent 1200 高效液相色谱仪,Agilent ZORBAX SB-C18(5 μm,4.6 mm×250 mm)色谱柱;柱温为 25℃;紫外检测器检测波长 254 nm;进样量为 5 μl;流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液,流动 B 为甲醇;流速为 0.8 ml/min;梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序表

时间/min	A/%	B/%	时间/min	A/%	B/%
0	95	5	25	30	70
3	70	30	30	20	80
5	65	35	33	18	82
7	63	37	38	16	84
11	62	38	40	13	87
15	55	45	45	5	95
20	42	58			

3 实验结果

3.1 指纹图谱的建立 取 6 个批次乌药不同方法炮制(生品、盐炙品、麸炒品)样品溶液(S1~S18),按“2.4”项下色谱条件进样测定,将图谱导入国家药典委员会《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2004 版)软件,以 S7 号色谱图作为参考,采用多点校正及自动匹配,时间窗宽度设为 0.1,中位数法生成对照图谱,采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”进行共有峰标识,共获得 9 个共有峰,结果见图 1。



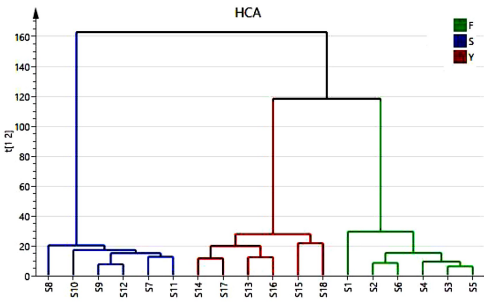
注:S1~S6 为麸炒品,S7~S12 为生品,S13~S18 为盐炙品。

图 1 6 个批次乌药不同方法炮制样品 HPLC 指纹图谱

3.2 化学计量学分析

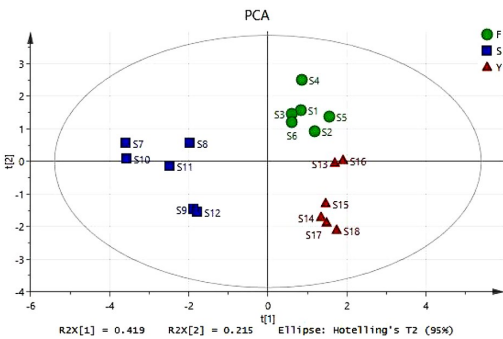
3.2.1 聚类分析(HCA) HCA 是一种多元分析技术,可以为复杂的数据提供一种可视化的表示方法。因此,它可以根据样本自身的数据特征对样本进行分类。为了区分这些样本的差异,本研究采用 SPSS 26.0 软件,以 6 批乌药的不同炮制品中 9 个共有峰的峰面积为变量,采用组间连接法,以平方欧氏距离为测度进行系统聚类分析,结果见图 2。乌药不同炮制品分为 3 类,S1~S6 为麸炒品聚为一类,S7~S12 为生品聚为一类,S13~S18 为盐炙品聚为一类。说明乌药不同炮制品能通过聚类分析得到有效判别,表明乌药不同炮制品之间在化学成分含量上均存在差异。

3.2.2 主成分分析(PCA) 采用 PCA 简化了色谱峰面积之间的关系,有效地对不同来源的样品进行分组,并在色谱图中识别出具有代表性的峰。将 6 个批次乌药不同方法炮制中 9 个共有峰峰面积导入 SIMCA 14.1 软件进行无监督模式的 PCA 分析,观察样品间聚集情况,结果见图 3。根据 PCA 得分图,6 个批次的乌药生品、麸炒品与盐炙品的区分较为明显,趋势与 HCA 结果基本符合。



注:S1~S6、F 为麸炒品,S7~12、S 为生品,S13~S18、Y 为盐炙品。

图 2 HCA 图



注:S1~S6、F 为麸炒品,S7~12、S 为生品,S13~S18、Y 为盐炙品。

图 3 PCA 图

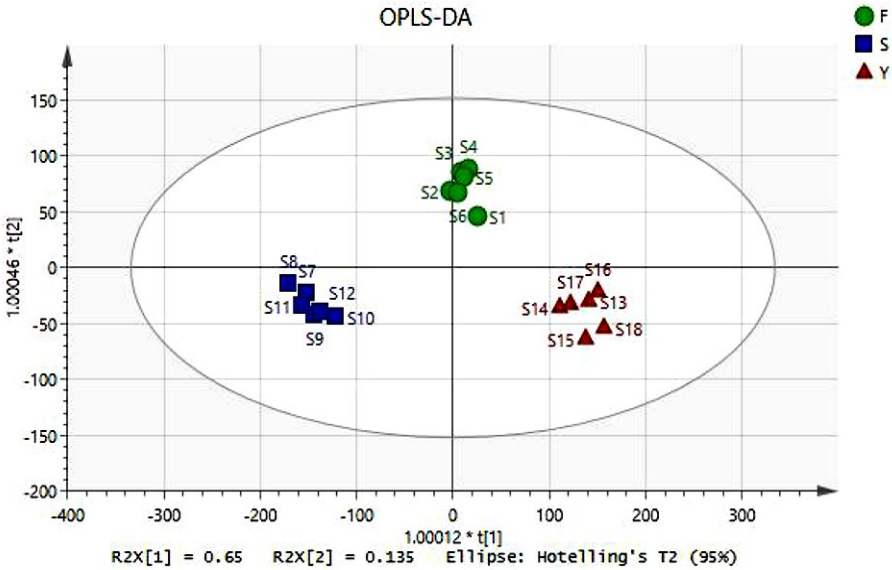
3.2.3 正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA)

OPLS-DA 作为一种可监督的分类技术,可以消除自变量 X 中与分类变量 Y 无关的数据变化,使分类信息主要集中在一个主成分上。因此,简化和可视化模型的效果更加明显。本研究以乌药不同炮制品为监督变量,将 6 批乌药不同炮制品的 9 个共有峰的峰面积输入 SIMCA 14.1,如图 4 所示,乌药生品、麸炒品与盐炙品分为 3 类,说明乌药不同炮制品的化学成分含量发生了变化。

对以上峰面积数据建立的模型进行 200 次置换检验,见图 5。Q2 点的蓝色回归线与纵轴 (左侧)

相交点低于 0 点,说明由 OPLS-DA 创建的模型未出现拟合现象,且预测能力强,可用于乌药生品、麸炒品与盐炙品的判别分析。

变量重要性投影图可以用于各特征峰对样本分类判别分析的影响程度和解释能力,有利于质量差异标志物的筛选。对 9 个共有峰进行 VIP 值大小的排列,以 VIP 值>1 为依据筛选质量差异标志物,共筛选出 2 个质量差异标志物,如图 6 所示,分别为 3 号峰为 (VIP 值 2.035) 和 5 号峰 (VIP 值 1.149),这两种化学成分对判别乌药不同炮制品分类具有显著的影响。



注:S1~S6、F 为麸炒品,S7~12、S 为生品,S13~S18、Y 为盐炙品。

图 4 OPLS-DA 图

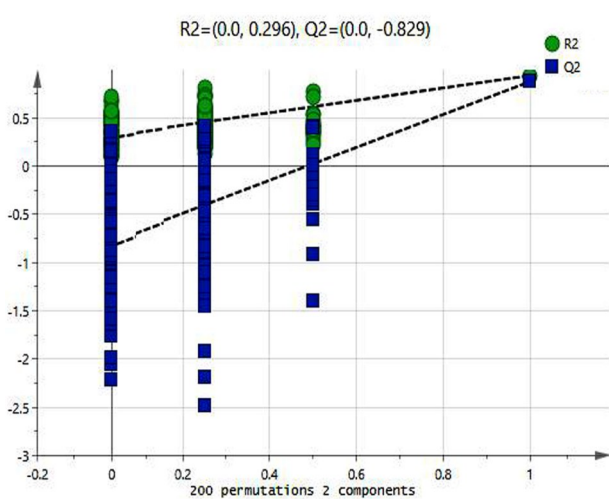


图 5 OPLS-DA 中 VIP 得分图

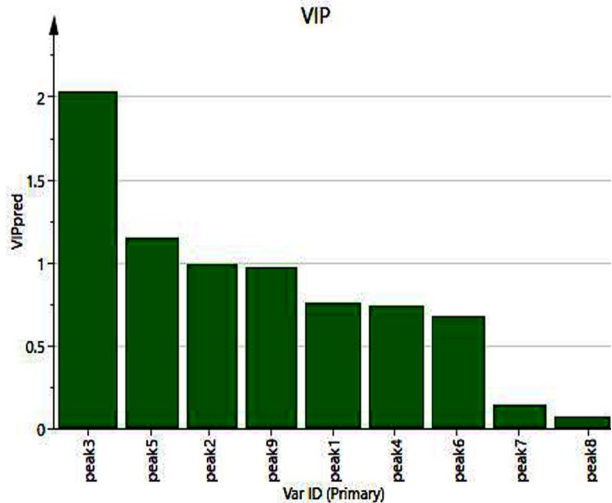


图 6 OPLS-DA 置换检验图

3.3 共有峰和特征峰解析

3.3.1 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术对共有峰的解析 本研究离子源采用 ESI 源,辅助气和离子传输管温度分别为 300℃,320℃,辅助气体积流量为 10 μl/min;正离子模式:鞘气体积流量为 40 μl/min,喷雾电压为 3.50 kV;负离子模式:鞘气体积流量为 38 μl/min,喷雾电压为 2.80 kV,本

研究扫描方式采用正、负离子同时扫描的 Full MS/dd-MS2 模式,扫描范围 m/z 为 70~1500。通过正负模式质谱分析发现,乌药生品在正离子模式下的质谱信息响应较好,根据其质谱信息和裂解规律,文献数据进行结构鉴定^[15-16],共确定 9 种化学成分,结果见表 2。

表 2 9 个共有峰的质谱分析参数

peak	selected ion	Theoretical Mass m/z	Experimental Mass m/z	Error (ppm)	Formula	MS/MS fragment (+)	identification
1	M+H	314.1387	314.1382	-1.415	C18H19NO4	265.0850(100), 237.0902(71.01), 297.1111(59.86), 205.0642(37.19), 266.0890(23.60), 222.0667(18.31), 177.0696(16.81), 282.0880(15.92)	去甲波尔定
2	M+H	328.1543	328.1537	-1.782	C19H21NO4	265.0852(100), 297.1113(59.72), 282.0878(12.69)	波尔定碱
3	M+H	314.1387	314.1381	-1.797	C18H19NO4	265.0852(100), 297.1112(69.87), 237.0903(48.10), 205.0643(23.48), 222.0669(12.18), 282.0879(11.09), 177.0696(10.44)	去甲异波尔定
4	M+H	328.1543	328.1539	-1.233	C19H21NO4	311.1265(100), 280.1083(95.57), 296.1031(64.38)	六驳碱
5	M+H	245.1172	245.1169	-1.268	C15H16O3	199.1112(100), 245.1166(80.44), 156.0931(24.37), 119.0854(17.30)	异乌药内酯
6	M+H	261.1121	261.1119	-0.749	C15H16O4	173.0957(100), 243.1007(82.58), 197.0955(54.76), 215.1061(46.95), 187.1115(39.36), 105.0698(36.33), 159.0804(24.32)	乌药醚内酯
7	M+H	245.1172	245.117	-0.942	C15H16O3	199.1113(100), 171.1164(52.09), 143.0854(42.14), 181.1007(23.62)	乌药内酯
8	M+H	231.138	231.1377	-1.196	C15H18O2	231.1373(100), 123.0803(56.57), 79.0546(56.12), 185.1231(47.34), 105.0699(36.92), 213.1268(30.19)	乌药烯酮
9	M+H	273.1485	273.1481	-1.651	C17H20O3	213.1269(100), 185.1320(25.40), 95.0493(24.41)	乙酸乌药酯

3.3.2 基于标准品的共有峰的确认 基于质谱分析结果,制备了去甲波尔定、异乌药内酯、乌药醚内酯 3 个标准品混合溶液,按照乌药样品指纹图谱测定方法进行测定,比较保留时间和紫外吸收光谱图,对乌药样品 9 个共有峰中的 3 个色谱峰进行了指认:分别为 3 号色谱峰(去甲波尔定);5 号色谱峰(异乌药内酯);6 号色谱峰(乌药醚内酯),结果见图 7。

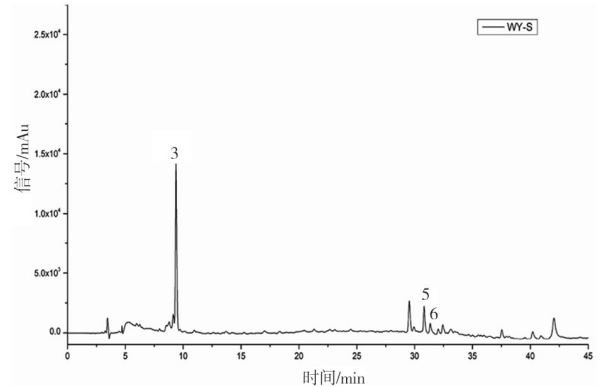


图 7-1 乌药生品样品 HPLC 色谱图

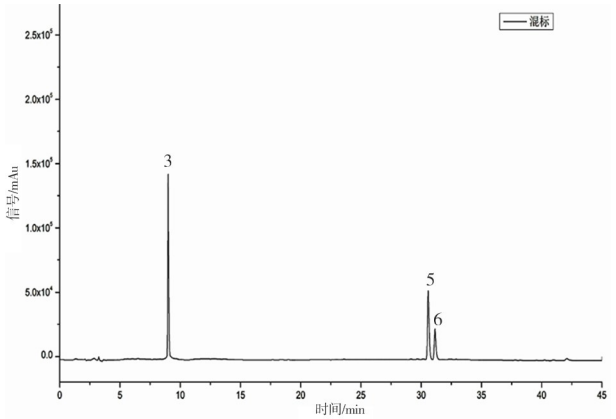


图 7-2 混合对照品 HPLC 色谱图

图 7 HPLC 色谱图

3.4 方法学考察

3.4.1 精密度试验 取乌药不同炮制方法供试品溶液,按“2.4”项下色谱条件连续进样 6 次,生品、盐炙品、麸炒品中分别以去甲异波尔定、异乌药内酯、乌药醚内酯等色谱峰为参照峰,计算峰面积和保留时间的 RSD 值,各特征峰峰面积 RSD 见表 3。

结果表明仪器精密度良好。

3.4.2 稳定性试验 取不同炮制方法同一供试品溶液,按“2.4”项下色谱条件,分别于制备后的 0、2、4、6、8、10、12 h 进样检测,生品、盐炙品、麸炒品中分别以去甲异波尔多、异乌药内酯、乌药醚内酯等色谱峰为参照峰,计算峰面积和保留时间的 RSD 值,各特征峰峰面积 RSD 见表 3。结果表明供试品溶液 12 h 内稳定性良好。

3.4.3 重复性试验 取不同炮制方法同一批次乌药粉末约 1 g(6 份),按“2.1”项下供试品溶液制备方法进行供试品溶液制备,按“2.4”项下色谱条件进行检测,生品、盐炙品、麸炒品中分别以去甲异波尔多、异乌药内酯、乌药醚内酯等色谱峰为参照峰,计算峰面积和保留时间的 RSD 值,各特征峰峰面积 RSD 见表 3。结果说明方法重复性良好。

表 3 3 种分析物的精密度、稳定性和重复性

检测成分	去甲异波尔多	异乌药内酯	乌药醚内酯
生品精密度 RSD/%	0.70	0.93	4.74
盐炙品精密度 RSD/%	0.55	1.08	1.90
麸炒品精密度 RSD/%	0.63	2.89	1.42
生品稳定性 RSD/%	3.68	3.65	4.47
盐炙品稳定性 RSD/%	0.82	0.80	1.42
麸炒品稳定性 RSD/%	0.77	4.61	4.77
生品重复性 RSD/%	1.22	1.62	1.97
盐炙品重复性 RSD/%	0.95	0.79	1.58
麸炒品重复性 RSD/%	0.73	4.51	4.78

3.5 多指标成分的含量测定

3.5.1 线性关系考察 精密量取等体积“2.2”项下对照品贮备液摇匀,得到 3 种成分的系列浓度混合对照品溶液,按“2.4”项下色谱条件测定,以对照品浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,计算回归方程和线性范围,取对照品溶液进行稀释,分别按信噪比为 10:1 和 3:1 时的进样量计算定量限和检测限。结果见表 4。

表 4 各成分的回归方程、相关系数、线性范围

检测成分	回归方程	拟合度 R ²	线性范围/ μg·ml ⁻¹	检测限/ μg·ml ⁻¹	定量限/ μg·ml ⁻¹
去甲波尔多	y=4.0×10 ⁶ x+2.54×10 ⁵	0.9992	25.05~1140.91	0.90	3.01
异乌药内酯	y=3.0×10 ⁶ x-7.67×10 ⁴	0.9999	8.36~445.61	0.30	1.00
乌药醚内酯	y=3.0×10 ⁶ x-1.12×10 ⁵	9.9990	5.01~263.92	0.73	2.43

3.5.2 样品含量测定 分别取 6 批次(S1-S18)乌药冻干粉末适量,按“2.2”项下方法制备样品溶液,按“2.4”项下色谱条件进样测定,计算样品中去甲

异波尔多、异乌药内酯、乌药醚内酯的含量,结果见表 5。

表 5 6 个批次乌药不同炮制方法样品中 3 种成分含量测定结果

检测成分	去甲异波尔多/%	异乌药内酯/%	乌药醚内酯/%
S1	0.45	0.11	0.03
S2	0.41	0.11	0.03
S3	0.41	0.13	0.04
S4	0.42	0.12	0.05
S5	0.44	0.15	0.04
S6	0.40	0.12	0.06
mean±SD	0.42 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.02
S7	0.46	0.13	0.06
S8	0.44	0.13	0.06
S9	0.46	0.15	0.05
S10	0.41	0.14	0.04
S11	0.41	0.15	0.04
S12	0.41	0.15	0.03
mean±SD	0.43 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.05 ± 0.01
S13	0.46	0.14	0.03
S14	0.42	0.14	0.03
S15	0.42	0.13	0.05
S16	0.43	0.15	0.06
S17	0.40	0.14	0.05
S18	0.40	0.13	0.03
mean±SD	0.42 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.04 ± 0.01

4 讨 论

本研究对乌药指纹图谱的色谱条件进行探索,分别对不同流动相(甲醇-纯水溶液、甲醇-0.1%甲酸溶液、乙腈-0.1%乙酸溶液),不同流速(0.5、0.8、1.0 ml/min),柱温(25、30、35℃)等进行考察。乌药化学成分主要为去甲异波尔多、异乌药内酯、乌药醚内酯,参照 2020 版《中华人民共和国药典》中去甲异波尔多最大吸收波长在 280 nm 处,乌药醚内酯最大吸收波长在 235 nm 处,而异乌药内酯最大吸收波长在 235 nm,通过不同波长处色谱图出峰情况对比,发现在 254 nm 时上述成分均能检测到,且样品和对照品色谱峰分离度,峰形等均良好,最终色谱方法确定检测波长为 254 nm,流动相选择甲醇-0.1%甲酸溶液。该方法稳定可行,各色谱峰均能较好地分离且响应值高。本研究采用了质谱的一级全扫描结合数据依赖性二级扫描(Full MS/ddms2)方法以实现对乌药不同炮制品指纹图谱共有峰的精准定性,质谱的高分辨率使其具有更好的

选择性和更高的质量精度,但当分辨率过高时,容易导致质谱灵敏度的显著下降。因此,合适的分辨率对于高分辨质谱能够准确快速定性。

本研究通过3种分析方法对乌药麸炒品、生品、盐炙品进行判别分析。乌药炮制前后色谱峰数量没有明显变化,匹配了9个共有峰,通过质谱联用解析指认,并测定了其中3个主要药效成分的含量。OPLS-DA结果显示乌药麸炒品、生品、盐炙品分布区域存在明显不同,说明三者的化学成分含量确实存在差异。并依据VIP值>1,确定了2个乌药炮制前后的差异标志物,色谱峰3号峰(去甲异波尔定)和5号峰(异乌药内酯)这2个化学成分对乌药不同炮制品的分类具有显著影响。

综上所述,本研究通过HPLC指纹图谱的建立和化学模式识别方法初步筛选出影响乌药不同炮制品成分含量之间的差异性,去甲异波尔定和异乌药内酯所代表的成分可能是影响乌药炮制前后质量差异的标志成分。该方法可对乌药炮制前后的质量进行快速比较,为乌药炮制前后质量评价提供科学参考。中药经过炮制后入药是中医用药的特点之一,炮制工艺不同,疗效亦不同,关键在于炮制品的内在成分发生不同程度的改变^[17]。故规范乌药的炮制方法,选择合理的质控指标是推动乌药及其饮片发展的关键因素。本研究通过乌药及其炮制品的指纹图谱与含量测定相结合的方法,并结合多元统计法对其信息作进一步综合分析,清晰地表明了不同乌药炮制品差异,实现了对乌药炮制品的全面综合质量评价。多指标的复杂含量测定与指纹图谱相结合的方法为评价乌药不同炮制品质量提供有效的参考,同时也为其他中药的不同炮制品质量评价提供了新思路。

参考文献

- [1] 孙崇鲁,章璐幸,俞松林,等. HPLC法同时测定乌药叶中4种倍半萜内酯成分的含量[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(12): 58-62.
- [2] 张剑,刘冰晶. 乌药化学成分研究进展[J]. 山东化工, 2015, 44(3): 62-68.
- [3] JIANG T, XU C, LIU H, et al. Linderæ radix ethanol extract alleviates diet-induced hyperlipidemia by regulating bile acid metabolism through gut microbiota [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 627920.
- [4] LI Y, ZENG R J, CHEN J Z, et al. Pharmacokinetics and metabolism study of isoboldine, a major bioactive component from Radix Linderæ in male rats by UPLC-MS/MS [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 171: 154-160.
- [5] LUO Y, LIU M, YAO X, et al. Total alkaloids from Radix Linderæ prevent the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells by suppressing NF- κ B and MAPKs activation [J]. Cytokine, 2009, 46(1): 104-110.
- [6] 欧阳荣,廖建萍,皮晓华,等. 正交试验法优选醋制乌药炮制工艺[J]. 中国药师, 2010, 13(5): 663-664.
- [7] 周新蓓,欧阳荣. 乌药不同炮制品中乌药醚内酯的含量测定[J]. 中药材, 2008, 31(3): 350-351.
- [8] 谢勇忠,黄君丽,李承. 乌药炮制工艺的研究[J]. 临床医学工程, 2011, 18(3): 418-419.
- [9] 杜倩倩,张铁军,谢冬梅,等. 基于指纹图谱结合化学模式识别法对不同种质白芍质量评价[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3292-3301.
- [10] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [11] 吴杭莎,吕悦,韦飞扬,等. HPLC指纹图谱和化学模式识别的杜仲盐炙前后对比[J]. 中成药, 2022, 44(12): 4072-4076.
- [12] 方玲,陈方亮,余翠琴,等. 不同产地乌药的HPLC指纹图谱研究[J]. 中草药, 2013, 44(2): 229-231.
- [13] 舒佳妮,欧阳荣,周新蓓. HPLC法测定乌药中乌药内酯、乌药醚内酯、异乌药内酯的含量[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(8): 7-8.
- [14] 王瑞颖,易柳,李珊,等. HPLC法同时测定乌药汤配方颗粒中4种成分的含量[J]. 中医药导报, 2021, 27(5): 58-60, 64.
- [15] 洪浩,杜伟锋,康显杰,等. 基于UPLC-Triple-TOF/MS定性比较乌药块根、直根化学成分[J]. 中药材, 2020, 43(3): 615-620.
- [16] 张春杰,张春红,赵志英. GC-MS联合UPLC-ESI-MS/MS分析乌药成分[J]. 海峡药学, 2021, 33(2): 93-95.
- [17] 张涛,张青,易海燕,等. 基于指纹图谱结合化学计量法对何首乌不同炮制品多指标成分分析[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4653-4662.

(收稿日期:2023-06-15)

[编辑:徐霜俐]