

UPLC-MS/MS 法同时测定通塞脉微丸中 10 种有效成分

程 健¹, 狄留庆^{1,2*}, 李俊松^{1,2}, 赵晓莉^{1,2}, 周 伟¹

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

摘 要: **目的** 建立同时测定通塞脉微丸中 10 种有效成分(绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸)的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)分析方法。**方法** 采用 BEHC₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱, 体积流量为 0.3 mL/min, 采用电喷雾电离源(ESI), 多反应离子监测(MRM)扫描方式进行检测。**结果** 10 种成分线性关系分别为绿原酸 $Y=294.09X+17\ 624$; 芹糖甘草苷 $Y=19.296X+748.42$; 毛蕊异黄酮苷 $Y=670.8X+11\ 121$; 木犀草苷 $Y=490.45X+2\ 938.3$; 甘草苷 $Y=33.489X+555$; 阿魏酸 $Y=127.76X+1\ 343.5$; 异甘草苷 $Y=57.87X+804.81$; 哈巴俄苷 $Y=13.125X-20.365$; 甘草素 $Y=29.057X+367.71$; 肉桂酸 $Y=72.867X+1\ 301.5$, 且各相关系数(r)均大于 0.999 0。精密度、重复性和稳定性良好; 加样回收率在 96.00%~104.67%, RSD 值均小于 3%。**结论** 所建立的方法准确、快捷, 重复性好, 可用于通塞脉微丸中绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸 10 种有效成分的同时测定。

关键词: 超高效液相色谱-串联质谱; 通塞脉微丸; 绿原酸; 芹糖甘草苷; 毛蕊异黄酮苷; 木犀草苷; 甘草苷; 阿魏酸; 异甘草苷; 哈巴俄苷; 甘草素; 肉桂酸

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)05-0659-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.05.012

Simultaneous determination of ten effective components in Tongsaimai Pellets by UPLC-MS/MS

CHENG Jian¹, DI Liu-qing^{1,2}, LI Jun-song^{1,2}, ZHAO Xiao-li^{1,2}, ZHOU Wei¹

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of Chinese Materia Medica, Nanjing 210046, China

Abstract: **Objective** To establish a UPLC-MS/MS method for simultaneously determining ten components (chromogenic acid, liquiritin apioside, calycosin-7-glucoside, cynaroside, liquiritin, ferulic acid, isoliquiritoside, harpagoside, liquiritigenin, and cinnamic acid) in Tongsaimai Pellets. **Methods** A method for the simultaneous determination of the ten components was established by UPLC-MS/MS. The analysis was performed on a Waters Acquity BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) with the mixture of acetonitrile and 0.1% formic acid/water as mobile phase, and the gradient elution at a flow rate of 0.3 mL/min. The analytes were detected by tandem mass spectrometry with the electrospray ionization (ESI) source combined with multiple reaction monitoring (MRM) mode. **Results** The linear relationships between the concentration and peak areas of the ten components were chromogenic acid $Y=294.09X+17\ 624$; liquiritin apioside $Y=19.296X+748.42$; calycosin-7-glucoside $Y=670.8X+11\ 121$; cynaroside $Y=490.45X+2\ 938.3$; liquiritin $Y=33.489X+555$; ferulic acid $Y=127.76X+1\ 343.5$; isoliquiritoside $Y=57.87X+804.81$; harpagoside $Y=13.125X-20.365$; liquiritigenin $Y=29.057X+367.71$; cinnamic acid $Y=72.867X+1\ 301.5$ ($r>0.999\ 0$); The precisions, repeatabilities, and stabilities of the method were satisfactory, and the average recoveries were between 96.00% and 104.67% with the relative standard deviations no more than 3%. **Conclusion** The established method is specific, rapid, and accurate for the determination of the ten effective components in Tongsaimai Pellets.

收稿日期: 2013-10-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073071); 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划[(2008)30号]; 江苏省优势学科支持计划(ysxk-2010)

作者简介: 程 健(1987—), 男, 2011 级硕士研究生。E-mail: chjian66@163.com

*通信作者 狄留庆(1964—), 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为中药新剂型、新技术应用与评价研究。

Tel: (025)85811230 E-mail: diliuqing@hotmail.com

Key words: UPLC-MS/MS; Tongsaimai Pellets; chromogenic acid; liquiritin apioside; calycosin-7-glucoside; cynaroside; liquiritin; ferulic acid; isoliquiritoside; harpagoside; liquiritigenin; cinnamic acid

通塞脉微丸是由黄芪、当归、金银花、玄参、石斛、甘草组成,具有清热养阴、活血化瘀的功效,临床上用于治疗缺血性脑中风。本实验以绿原酸、木犀草苷、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸为指标成分,采用超高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)联用技术同时测定其量,方法准确、快捷、精密度高、灵敏性好,为该制剂建立了一种快速测定多成分的定量方法,也可为该制剂的药理学等相关研究提供一定的参考。

本实验选择的 10 种指标成分的依据主要体现在这 10 种成分来源于黄芪、当归、玄参、金银花和甘草,能够兼顾到组方中大部分药材,这样就能更为全面地对该制剂进行质量控制;所选成分中绿原酸、阿魏酸和肉桂酸属于酚酸类,甘草素、毛蕊异黄酮苷和木犀草苷等属于黄酮及其苷类,而黄酮、酚酸类均是通塞脉微丸的主要活性部位^[1];在“基于工艺-指纹图谱-效应研究模式构建通塞脉微丸谱效相关性指纹图谱”研究中^[2]表明,所选的 10 种成分中有 8 种成分对总药效具有较大的贡献值;此外,在所选的成分中,有多种成分或者其苷元均已被国内外相关文献报道^[3-16]对于缺血性脑中风疾病具有一定的相关药效作用。

1 仪器与材料

超高效液相色谱-TQD 质谱联用仪(Acquity 系统,美国 Waters 公司),MassLynx V4.1 工作站。BP211D 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),MicroCL 21R 微量离心机(美国赛默飞世尔科技公司),微量移液器(上海科华实验系统有限公司),默克密理博 Synergy 超纯水仪(德国 Merck 公司)。

经南京中医药大学中药鉴定教研室刘圣金教授鉴定,黄芪为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao 的干燥根,当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,金银花为忍冬科忍冬属植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花,玄参为玄参科玄参属植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根,石斛为兰科石斛属植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl. 的新鲜或干燥茎,甘草为

豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎,以上药材均购于安徽省万生中药饮片有限公司。按通塞脉微丸处方药材比例称取各味药材,先后以 70%、50%乙醇回流提取后,合并提取液,减压浓缩后药液过 SP-825 大孔吸附树脂柱富集 40%、60%乙醇部分,减压回收乙醇后,真空干燥,粉碎得浸膏粉,再以 10% PVP 乙醇溶液为黏合剂制备丸模,以 5% PEG 1500 溶液为黏合剂加大成型,调整微丸大小介于 30~40 目,40 °C 鼓风干燥,先后制得批号为 20121005、20121109、20121210 的通塞脉微丸。

对照品绿原酸(批号 110753-200413)、毛蕊异黄酮苷(批号 111920-201102)、甘草苷(批号 111610-200604)、阿魏酸(批号 110773-200611)和肉桂酸(批号 110786-220503)均购自中国食品药品检定研究院,芹糖甘草苷(批号 G-061-130401)、异甘草苷(批号 Y-120-120903)和甘草素(批号 G-036-120919)均购自成都瑞芬思生物科技有限公司,木犀草苷(批号 120913)购自四川维克奇生物科技有限公司,哈巴俄苷(批号 20110801)购自上海源叶生物科技有限公司,所有对照品质量分数均大于 98%。甲醇、乙腈为色谱纯,德国 Merck 公司;其余溶剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 Waters Acquity BEH C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)柱;流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液;梯度洗脱:0~1.5 min, 10%乙腈;1.5~4.0 min, 10%~60%乙腈;4.0~4.2 min, 60%~90%乙腈;4.2~4.8 min, 90%乙腈, 4.8~5.0 min, 90%~10%乙腈;5.0~6.0 min, 10%乙腈;体积流量 0.3 mL/min;进样量 5 μL,柱温 40 °C。

2.2 质谱条件

Waters 三重四级杆串联质谱仪(TQD),离子化方式:电喷雾离子化(ESI),多反应监测离子扫描模式(MRM)测定;主要质谱参数:毛细管电压为 4 000 V,锥孔电压为 60 V,脱溶剂温度为 450 °C,脱溶剂气体体积流量为 8 000 L/h。各成分的部分质谱分析参数见表 1,提取离子色谱图和二级质谱图见图 1。

表 1 10 种成分的部分质谱分析参数
Table 1 MS/MS parameters of ten components

成分	分子式	<i>t</i> / min	离子对 (<i>m/z</i>)	锥孔电压 / V	碰撞电压 / V
绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	3.06	354.895>162.907	20	12
芹糖甘草苷	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	3.54	548.977>254.973	64	36
毛蕊异黄酮苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	3.56	446.813>285.039	30	20
木犀草苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	3.58	448.813>286.959	32	20
甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	3.61	416.911>254.931	40	20
阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	3.81	194.827>144.910	20	14
异甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	3.95	418.847>256.939	34	16
哈巴俄苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₁	4.16	516.884>368.952	50	22
甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	4.29	254.989>118.969	36	20
肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	4.55	148.819>76.855	24	28

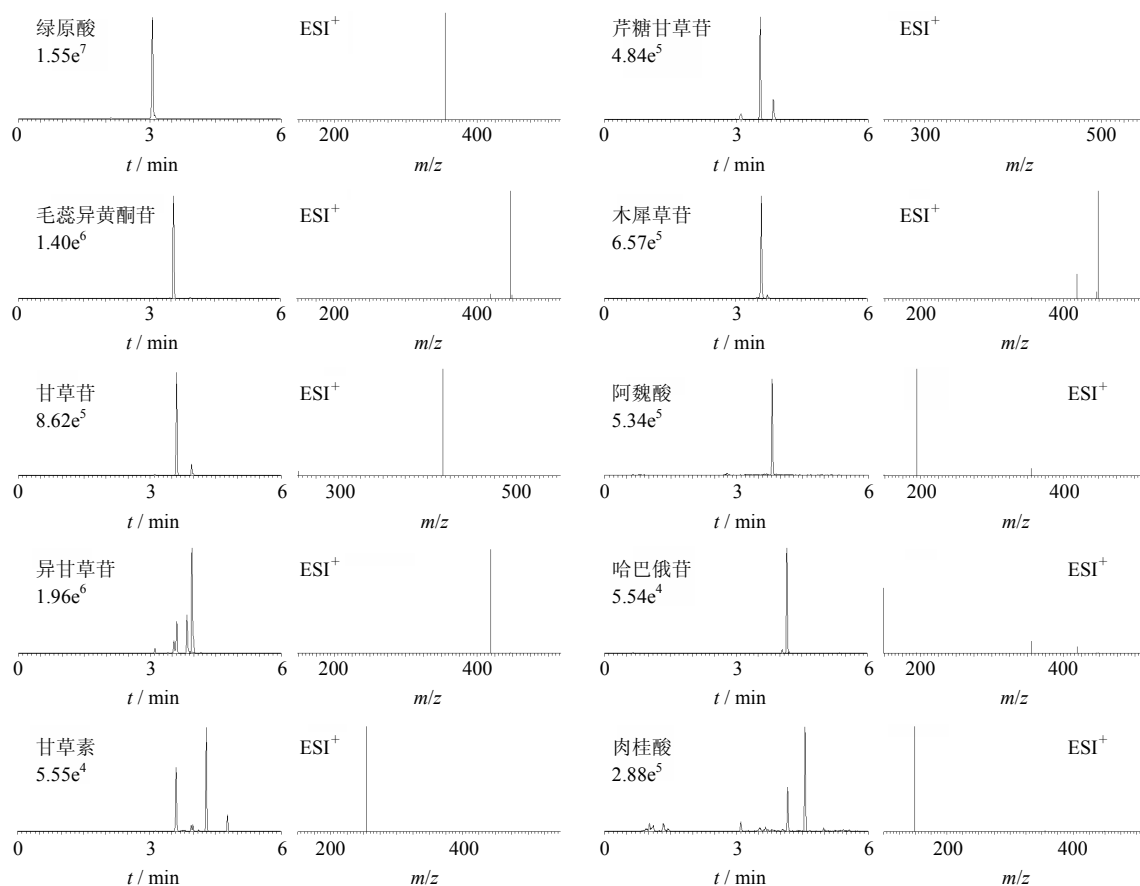


图 1 10 种成分的提取离子色谱图和二级质谱图

Fig. 1 Extracting ion chromatograms and MS/MS of ten components

2.3 供试品溶液的制备

取通塞脉微丸适量,精密称定,研碎后先后用 70%、50%乙醇提取,合并提取液,冷却后定容至每毫升相当于生药 0.08 g。精密吸取提取液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,用初始流动相乙腈-0.1%甲酸水溶液(1:9)定容至刻度,摇匀,12 000 r/min

离心 10 min,取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后作为供试样品溶液,4 °C 保存,备用。

2.4 混合对照品溶液的制备

精密称取绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸对照品适量,置于 10 mL 量瓶中,

用甲醇定容至刻度, 制得各成分质量浓度分别为 5.200、2.820、0.576、0.232、2.480、1.216、1.704、0.840、0.760、0.880 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 备用。

2.5 线性关系与定量限

分别精密量取“2.4”项下混合对照品溶液适量, 置于 10 mL 量瓶中, 用初始流动相乙腈-0.1%甲酸

水溶液 (1:9) 稀释成系列质量浓度的混合对照品溶液, 按照“2.1”、“2.2”项下条件进样 5 μL 测定。以各成分的质量浓度为横坐标 (X), 以各成分的峰面积均值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得各成分的回归方程、相关系数及线性范围, 以信噪比为 10 确定各成分的定量限。结果见表 2。结果表明, 各成分在各自的线性范围内具有良好的线性关系。

表 2 线性关系考察

Table 2 Investigation of linear relationship

成分	回归方程	r	线性范围 / ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	定量限 / ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
绿原酸	$Y=294.09 X+17\ 624$	0.999 6	162.5~5 200	0.650
芹糖甘草苷	$Y=19.296 X+748.42$	0.999 6	88.125~2 820	0.882
毛蕊异黄酮苷	$Y=670.8 X+11\ 121$	0.999 1	18~576	0.240
木犀草苷	$Y=490.45 X+2\ 938.3$	0.999 0	7.25~232	0.290
甘草苷	$Y=33.489 X+555$	0.999 8	77.5~1 240	0.775
阿魏酸	$Y=127.76 X+1\ 343.5$	0.999 6	38~1 216	0.380
异甘草苷	$Y=57.87 X+804.81$	0.999 9	53.25~1 705	0.267
哈巴俄苷	$Y=13.125 X-20.365$	0.999 3	26.25~420	0.525
甘草素	$Y=29.057 X+367.71$	0.999 6	23.75~760	0.950
肉桂酸	$Y=72.867 X+1\ 301.5$	0.999 5	27.5~880	1.375

2.6 精密度考察

取供试品 (批号 20121005) 溶液, 重复进样 6 次, 依法测定。结果显示, 绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸峰面积的 RSD 值分别为 2.01%、0.68%、1.26%、0.43%、0.54%、0.72%、2.20%、2.52%、2.59%、1.24%, 结果表明该方法的精密度良好。

2.7 重复性考察

按“2.3”项方法制备供试品溶液 6 份, 按“2.1”、“2.2”项下条件进样分析, 测得绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸平均质量浓度分别为 1.570、0.602、0.036、0.029、0.654、0.098、0.930、0.126、0.034、0.075 $\mu\text{g/mL}$, RSD 值分别为 1.03%、1.90%、0.98%、1.83%、1.62%、1.85%、0.78%、2.46%、1.27%、1.71%, 表明该方法重复性良好。

2.8 稳定性试验

取供试品 (批号 20121005) 溶液, 分别于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样测定, 测得绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸峰面

积的 RSD 值分别为 1.65%、2.41%、2.89%、2.59%、2.25%、2.89%、1.33%、2.61%、2.47%、2.52%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.9 加样回收率试验

精密吸取已测定的供试品 (批号 20121005) 溶液 9 等份, 每 3 份为 1 组, 分别精密加入高、中、低 3 个质量浓度的混合对照品溶液后, 按“2.3”项下方法制备供试品溶液进行测定。计算各成分的回收率, 结果绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸平均回收率依次为 101.66%、98.98%、100.36%、98.76%、101.35%、97.22%、100.78%、98.00%、100.16%、101.48%, RSD 依次为 1.53%、1.57%、1.98%、2.10%、2.15%、1.39%、1.35%、1.19%、1.63%、1.52%。本方法在加样 3 个浓度水平下, 10 种成分的加样回收率在 96.00%~104.67%, RSD 值均小于 3%, 能够满足通塞脉微丸中这 10 种有效成分的定量测定要求。

2.10 样品测定

取 3 个批号的通塞脉微丸, 按照“2.3.1”项下方法处理, 平行制得各组待测样品溶液 3 份, 进样分析, 经计算得到各成分的量, 结果见表 3。

表3 10种成分的测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 3 Determination of ten components ($\bar{x} \pm s, n=3$)

批次	质量分数 / (mg·g ⁻¹)				
	绿原酸	芹糖甘草苷	毛蕊异黄酮苷	木犀草苷	甘草苷
20121005	11.053±0.343	11.800±0.250	0.700±0.020	0.780±0.020	13.140±0.280
20121109	11.214±0.392	12.060±0.240	0.720±0.020	0.840±0.031	13.360±0.200
20121210	11.634±0.196	11.980±0.080	0.760±0.035	0.810±0.030	13.380±0.140

批次	质量分数 / (mg·g ⁻¹)				
	阿魏酸	异甘草苷	哈巴俄苷	甘草素	肉桂酸
20121005	2.850±0.060	13.830±0.375	1.935±0.165	1.950±0.050	1.460±0.060
20121109	2.820±0.030	13.955±0.255	1.890±0.090	2.000±0.021	1.520±0.054
20121210	2.910±0.030	14.400±0.150	1.860±0.045	1.950±0.035	1.560±0.067

3 讨论

通塞脉制剂的化学成分研究不在少数,以往的化学成分研究主要是运用 HPLC^[17]或 UPLC^[18]技术,对制剂中有较强紫外吸收且其量较高的成分进行同时定量分析,但是对于弱紫外吸收,且其量较低以及各成分间分离较差的成分,进行定量测定分析时则相对困难。经过查阅文献发现,目前尚未见到采用液质联用的方法同时测定通塞脉制剂中多种成分的定量报道,本实验首次使用 UPLC-MS/MS 联用技术,对通塞脉制剂中多种成分进行同时测定。

本实验同时选用正负2种离子模式测定10种成分,其中3种酚酸类物质均在正离子模式下测定,通常酚酸类物质常选用负离子模式,本实验经过反复考察,发现这3种成分在所选的正离子模式下稳定性好,具有更高的响应值和更好的峰形;此外,甘草苷和异甘草苷为同分异构体,在正负离子2种不同模式下测定,明显减弱了相互间峰的干扰;其他各成分选择的离子模式,也均能使各成分在检测条件下更稳定,峰形及响应值更佳。

本实验建立的液质联用方法,可在短时间内快速分离检测通塞脉微丸中绿原酸、芹糖甘草苷、毛蕊异黄酮苷、木犀草苷、甘草苷、阿魏酸、异甘草苷、哈巴俄苷、甘草素和肉桂酸10种主要成分,该方法经过考察,准确、快捷、重复性好,符合中药制剂的相关分析要求,可用于通塞脉微丸的质量控制。此外,通塞脉制剂的化学成分和药效研究^[19]相对较多,而体内研究相对较少,有的也仅是对体内血清药物化学的初步研究^[20],随着液质联用技术的不断普及,通塞脉制剂的体内研究也将越来越多,本实验为通塞脉微丸的质量控制提供依据的同时,

也可以为该制剂的药物疗效、药动力学等相关研究提供一定的参考。

参考文献

- [1] 李伟东,蔡宝昌.通塞脉微丸活性部位群化学成分的研究[J].南京中医药大学学报,2009,25(3):187-190.
- [2] 陈璟,王皓,汪海鸿,等.基于“工艺-指纹图谱-效应”模式构建通塞脉微丸谱效相关性指纹图谱[J].南京中医药大学学报,2012,28(3):259-264.
- [3] 卞合涛,王晔,龚黎民,等.绿原酸对过氧化氢诱导内皮细胞凋亡的保护作用[J].中国药理学通报,2010,26(12):1587-1590.
- [4] Lee K, Lee J S, Jang H J, et al. Chlorogenic acid ameliorates brain damage and edema by inhibiting matrix metalloproteinase-2 and 9 in a rat model of focal cerebral ischemia[J].*Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/3): 89-95.
- [5] Lapchak P A. The phenylpropanoid micronutrient chlorogenic acid improves clinical rating scores in rabbits following multiple infarct ischemic strokes: Synergism with tissue plasminogen activator[J].*Exp Neurol*, 2007, 205(2): 407-413.
- [6] 张明发,沈雅琴.甘草粗提物及其黄酮类成分的抗肿瘤作用[J].现代药物与临床,2010,25(2):124-129.
- [7] 郭超,仝黎杨,兴斌,等.毛蕊异黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中华神经外科疾病研究杂志,2011,10(1):34-37.
- [8] 方露玫,张明明,丁悦敏,等.木犀草素对缺血再灌注损伤神经元的保护作用及机制研究[J].中国中药杂志,2010,35(8):1051-1053.
- [9] Sun Y X, Tang Y, Wu A L, et al. Neuroprotective effect of liquiritin against focal cerebral ischemia/reperfusion in mice via its antioxidant and antiapoptosis properties[J].*J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(12): 1051-1060.
- [10] Cheng C Y, Su S Y, Tang N Y, et al. Ferulic acid provides

- neuroprotection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats [J]. *Brain Res*, 2008, 1209: 136-150.
- [11] Koh P O. Ferulic acid prevents the cerebral ischemic injury-induced decrease of Akt and Bad phosphorylation [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 507(2): 156-160.
- [12] Zhan C, Yang J. Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53(3): 303-309.
- [13] de Santos Galíndez J, Díaz Lanza A M, Fernández Matellano L. Biologically active substances from the *Genus Scrophularia* [J]. *Pharm Biol*, 2002, 40(1): 45-59.
- [14] Irene M, Villaseñor. Bioactivities of iridoid [J]. *Anti-Inflamm Anti-Allerg Agents Med Chem*, 2007, 6: 307-314.
- [15] Yang E J, Park G H, Song K S. Neuroprotective effects of liquiritigenin isolated from licorice roots on glutamate-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 39: 114-123.
- [16] Liu R T, Zou L B, Fu J Y, *et al*. Promotion of rat brain-derived progenitor cell neurogenesis by liquiritigenin treatment: underlying mechanisms [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 481: 139-143.
- [17] 池玉梅, 崔小兵, 陈 维, 等. HPLC 双波长梯度洗脱同时测定通塞脉微丸中绿原酸、阿魏酸、甘草苷含量 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(17): 1348-1350.
- [18] 王 皓, 狄留庆, 文红梅, 等. UPLC 法测定通塞脉微丸中绿原酸、阿魏酸、甘草苷、肉桂酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(4): 655-658.
- [19] 胡 晨, 卞慧敏, 仇锦春, 等. 通塞脉微丸对大脑中动脉栓塞模型大鼠的保护作用 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 685-687.
- [20] 陶金华, 狄留庆, 濮雪莲, 等. 通塞脉微丸血清药物化学的初步研究 (I) [J]. 中草药, 2011, 42(4): 1267-1270.