

• 药剂与工艺 •

金银花与山银花体外印迹等效性的研究

刘 惠^{1,2,3}, 贺 红^{1,2,3,4}, 朱志飞^{1,2,3}, 樊启猛^{1,2,3}, 周 晋^{1,2,3*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
4. 长沙县妇幼保健院药剂科, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 运用超分子印迹模板作用规律对金银花和山银花体外印迹等效性进行研究, 旨在为金银花和山银花两花纷争提供新的解决方法。 **方法** 以金银花药渣、山银花药渣、菊花药渣为主体分子, 以金银花、山银花、双黄连(金银花)、双黄连(山银花)、银翘散(金银花)、银翘散(山银花)水提液为客体分子, 3种主体分子和6种客体分子进行选择吸附。采用 HPLC 法对吸附前后的客体分子水溶液指纹图谱进行测定。运用总量统计矩法计算总量一阶矩及其差值, 并对差值进行 *t* 检验。 **结果** 6种客体分子分别被金银花与山银花主体分子组、金银花与菊花主体分子组、山银花与菊花主体分子组吸附后, 其总量一阶矩差值经 *t* 检验, $P_1=0.94>0.05$ 、 $P_2=0.02<0.05$ 、 $P_3=0.04<0.05$ 。所有客体分子分别被金、山银花主体分子吸附后, 其总量一阶矩差值无显著性差异。而被菊花主体分子吸附后, 与被金银花和山银花主体分子吸附后相比均存在显著性差异。 **结论** 金银花和山银花之间印迹模板具有相似性, 而金银花和山银花与菊花之间印迹模板存在差异。说明金银花和山银花二者存在印迹等效性, 这也与临床用药相符合。

关键词: 金银花; 山银花; 菊花; 超分子; 印迹模板; 异质等效; 总量统计矩; 双黄连; 银翘散

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-0829-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.007

Imprinting equivalence research of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos*

LIU Hui^{1,2,3}, HE Hong^{1,2,3}, ZHU Zhi-Fei^{1,2,3}, FAN Qi-Meng^{1,2,3}, ZHOU Jin^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China
3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. Pharmacy Department, Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To explore and confirm the imprinting equivalence of *Lonicerae Japonicae Flos* (LJF) and *Lonicerae Flos* (LF) based on the autonomous function of the supramolecular imprinted template, and provide a new solution for double followers dispute.

Methods Using LJF dregs, LF dregs, and *Chrysanthemi Flos* (CF) dregs as host molecules, and the water extract of LJF, LF, Shuanghuanglian (LJF), Shuanghuanglian (LF), Yinqiaosan (LJF), and Yinqiaosan (LF) as guest molecules, the selective absorb of three host molecules and six guest molecules was carried out. The change of fingerprint of water extract of guest molecules was determined by HPLC. Then, the MRT and their difference value was calculated through the total quantum statistical moment method,

收稿日期: 2018-10-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573691); 国家自然科学基金项目(81703824); 国家自然科学基金项目(81874507); 国家自然科学基金项目(81803729); 国家自然科学基金项目(81874344); 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3236); 湖南省自然科学基金项目(2016JJ4065); 湖南省教育厅基金项目(17B200); 湖南省“国内一流培育学科”药学开放基金项目; 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室开放基金; 2011协同创新中心资助; 国家留学基金资助

作者简介: 刘 惠(1994—), 女, 在读硕士。E-mail: 1248086553@qq.com

***通信作者** 周 晋, 硕士生导师, 副教授。E-mail: hnzhoujin@sina.com

贺福元, 博士生导师, 教授。E-mail: pharmsarking@tom.com

and *t*-test was performed on it. **Results** When the six guest molecules was absorbed by LJF and LF dregs, LJF and CF dregs, LF and CF dregs, the MRT difference value was conducted by *t*-test. The results were $P_1 = 0.94 > 0.05$, $P_2 = 0.02 < 0.05$, and $P_3 = 0.04 < 0.05$. We can see that all guest molecules was absorbed by LJF and LF dregs. There was no significant difference in the MRT difference value. But when six guest molecules was absorbed by CF dregs. There was significant difference between CF and LJF and CF dreg in the MRT difference value. **Conclusion** The statistical data indicated that similarity was existed in both “imprinted template” of LJF and LF. There was difference with CF. It is identified the exist of imprinting equivalence of LJF and LF, which is compatible with clinical medication.

Key words: *Lonicerae Japonicae Flos*; *Lonicerae Flos*; *Chrysanthemi Flos*; supramolecular; imprinted template; heterogeneous equivalence; total quantum statistical moment; Shuanghuanglian; Yinqiaosan

“印迹等效性”是指二者具有不同化学结构而体现相同(似)“印迹模板”作用规律的现象,临床上则表现为异质等效,即不同物质产生相同作用效果的现象。金银花和山银花在我国资源丰富,药用历史悠久。二者原同属金银花,《中国药典》2005年版将其分列。至此,南北“两花”纷争开始上演,纷争表象看似是正本清源,然实质却是中药异质等效规律的求证。

金银花主产于山东、河南等北方种植区,山银花主要分布在湖南、四川、广东等南方种植区^[1],且二者的外观性状也存在较大区别^[2-3]。除此以外,金银花和山银花物质成分种类及含量亦不尽相同,从现有文献统计,在化学成分组成方面,金银花较山银花含有更丰富的环烯醚萜类和黄酮类化合物,山银花较金银花含有更为丰富的三萜皂苷类化合物。在各类化学成分含量方面也存在明显差异^[4-16],山银花中绿原酸类化合物含量明显高于金银花,金银花中木犀草苷、芦丁、忍冬苷、木犀草素-7-*O*- β -*D*-半乳糖苷含量远高于山银花。例如,山东平邑金银花中木犀草苷质量分数为0.073 9%,而湖南怀化的山银花中没有检测到木犀草苷,重庆秀山的山银花绿原酸质量分数高达9.03%,远高于山东平邑金银花中绿原酸4.08%的含量^[17-18]。在微量元素方面,金银花中铁(Fe)与镍(Ni)含量高于山银花,而山银花中锰(Mn)含量高于金银花^[19]。尽管金、山银花在地域分布、外观形态、药效物质种类和含量上存在差异,但两者在性味与归经、功能与主治甚至用法与用量中均为一致,这点在中医临床长期实践过程及药典中可得到充分证实^[20]。然而为何会产生这种现象,为何拥有不同种类、不同数量化学成分的2味中药,在临床上却能产生相同的治疗效果。不难看出,金银花和山银花的药理作用除了遵循传统的药理学作用规律外,还应有特殊作用规律即异质等效规律,也就是中药多成分所产生的药理综合

作用是诸成分印迹模板对人体印迹作用的结果,具体可用超分子印迹模板理论来阐明。

印迹模板理念来源于 Fischer 酶与底物作用的锁钥模型以及 Pauling 的抗体形成学说,类似于药理学经典的受体-配体理论,能够用于解释受体-配体理论。但与其又存在差异,是指以特定模板分子为客体分子,寻找及制备出对该客体分子具有特异选择性主体分子的过程,属于超分子化学中主客体化学研究范畴,能体现自组织、自组装、自识别与自复制的特点^[21-27]。超分子印迹模板概念是化学上的分子结构概念,是在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物,对中药成分来说既是其分子结构的活性空间结构,也可以说是活性原子团的空间排列点阵,能从化学物质的本源上说明主客体分子(在一定程度上是受体-配体理论)的普遍作用规律。例如,哌替啶、吗啡、美沙酮、喷他佐辛、芬太尼等均可与脑啡肽竞争性结合作用于大脑阿片受体,起到同样的中枢镇痛作用,然而这众多镇痛药的结构与脑啡肽的结构相差千里^[28]。这就说明产生同样的药理作用可以是不同的物质结构,因此单用受体-配体、结构-配体理论不能做深层次解析,自然只能将吗啡肽受体的3点结合抽象成印迹模板的空间结构表达。且大量的生物超分子化学表明,来源于动植物的中药是一个巨大的超分子体系,是自然界分子社会按印迹模板自主作用的结果^[29]。因此,对于金银花和山银花的异质等效现象只能用高于经典的构效关系的超分子印迹模板理论来阐述其所在核心之所在:不同物质可以相同印迹模板作用于相一致印迹模板的病证,而这种印迹模板的作用特征可以通过体外的印迹交叉实验来进行验证。

1 实验原理

基于中药超分子理论,中药主客体分子的分离实质即从巨复的中药超分子体系中洗脱模板小分子保留母体印迹模板的过程,包括中药成分提取和溶

出。因此,通过对金银花和山银花成分的充分提取和溶出即可实现其超分子主客体分子分离的过程。本实验在对金银花和山银花主客体分子进行分离后,可得到药渣(主体分子)及金银花和山银花提取液(客体分子)。因菊花以花入药,且具有清热解毒的作用,所以其药渣被选为本实验的阴性对照。同时在金银花、山银花单味药的基础上增加了双黄连与银翘散处方,选其水提取液参与实验。为验证金银花和山银花印迹等效性,探讨主体分子对客体分子的选择吸附性,使金银花、山银花、菊花药渣与金银花、山银花、双黄连(金银花)、双黄连(山银花)、银翘散(金银花)、银翘散(山银花)水提液进行选择吸附,再采用 HPLC 法测定吸附前后水提液的指纹图谱。

统计矩原理为非房室模型分析方法,可通过总量零阶矩(AUC)、总量一阶矩(MRT)、总量二阶矩(VRT)对中药及其复方指纹图谱进行分析。其中零阶矩表示血药浓度-时间曲线下面积,即整个指纹图谱的峰面积和;一阶矩为平均驻留时间,即整个指纹图谱所有峰重心的位置;二阶矩为平均驻留时间的方差,即指纹图谱中每个峰与峰重心的距离。较之其他指纹图谱分析方法,该法具有抗干扰性、加和性、偶联性的特点^[30-32]。一直以来,本团队致力于将总量统计矩法运用于中药及其复方的指纹图谱分析中,也取得了较好的成效。贺福元等^[33]采用 HPLC 法对不同产地大黄指纹图谱进行测定,运用总量统计矩法对其进行分析,发现通过一阶矩可以定性识别大黄;胡超等^[34]通过总量统计矩法对不同批次片仔癀指纹图谱进行分析,所建立的片仔癀指纹图谱重复性好、准确度高、特征性强。除此以外,杨岩涛等^[35]、周晋等^[36-37]、谢相贵等^[38]也对其进行了研究,证实了该法可对中药及其复方指纹图谱进行定性定量分析,准确度较好。

本实验通过计算实验后所有指纹图谱一阶矩、原客体分子与被不同主体分子吸附后相应客体分子指纹图谱一阶矩差值,比较相同客体分子被不同主体分子吸附后其指纹图谱的变化情况。以此来探讨3种主体分子是否存在相同印迹模板,从而对金银花和山银花的印迹模板等效性进行评价。

2 试药与仪器

2.1 试药与试剂

金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* (忍冬科忍冬属植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带

初开的花)、菊花 *Chrysanthemi Flos* (菊科菊属植物菊 *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 的干燥头状花序)、双黄连处方[金银花、黄芩 *Scutellariae Radix* (唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根)、连翘 *Forsythiae Fructus* (木犀科连翘属植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实)]、银翘散处方[金银花、连翘、薄荷 *Menthae Haplocalycis Herba* (唇形科薄荷属植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分)、荆芥 *Schizonepetae Herba* (荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq. 的干燥地上部分)、淡豆豉 *Sojiae Semen Praeparatum* (豆科大豆属植物大豆 *Glycine max* (L.) Merr. 的成熟种子的发酵加工品)、牛蒡子 *Arctii Fructus* (菊科牛蒡属植物牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥成熟果实)、桔梗 *Platycodonis Radix* (桔梗科桔梗属植物桔梗 *Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A. DC. 的干燥根)、淡竹叶 *Lophatheri Herba* (禾本科淡竹叶属植物淡竹叶 *Lophatherum gracile* Brongn. 的干燥茎叶)]。以上药材及处方中药材均委托湖南中医药大学第一附属医院药剂科定点采购,山银花 *Lonicerae Flos* (灰毡毛忍冬 *Lonicera macranthoides* Hand. -Mazz. 的干燥花蕾或带初开的花)购于湖南省隆回县,并由湖南中医药大学药学院中药鉴定教研室石继连副教授按《中国药典》2015年版一部有关项下进行鉴别,结果均为正品。乙腈为色谱纯,水为自制超纯水。

2.2 仪器

Waters1525 Binary HPLC Pump、Waters2489 UV/Visible Detector、Breeze 工作站,美国 Waters 公司;RE-200B 型旋转蒸发器,巩义市予华仪器有限责任公司;SHB-IIIAS 型循环水式真空泵、ZDHW 型调温电热套,北京中兴伟业仪器有限公司;YP-B10001 型电子天平,上海光正医疗仪器有限公司;DFY-400 摇摆式高速中药粉碎机,温岭市林大机械有限公司;DZF-6050 真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;SK3300H 型超声清洗器,上海科寻超声仪器有限公司;TS-A 脱色摇床,金坛市中大仪器厂;移液枪,雪蓓医疗设备有限公司。

3 方法

3.1 色谱条件

色谱柱为 Ultimate AQ-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为 0.4%磷酸水溶液-乙腈,梯度洗脱:0~5 min, 5%~8%乙腈;5~25 min, 8%~20%乙腈;25~35 min, 20%~22%乙腈;35~45

min, 22%~30% 乙腈; 45~50 min, 30%~36% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μ L; 检测波长 238 nm; 柱温 30 $^{\circ}$ C。各成分理论塔板数不低于 3 000, 分离度良好。

3.2 主客体分子的制备

称取金银花和山银花及菊花各适量, 分别粉碎



图 1 3 种主体分子图

Fig. 1 Three host molecules

称取金银花和山银花各 20 g, 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加水 300 mL, 回流提取 2 次, 每次 1 h。滤过, 滤液经旋转蒸发仪浓缩, 后水浴蒸干成金银花、山银花浸膏。称取双黄连处方药材, 加 20 倍超纯水煎煮 2 次, 其后滤过, 浓缩, 水浴蒸干成双黄连(金银花)浸膏; 将处方中金银花换成山银花, 重复上述操作, 得双黄连(山银花)浸膏。同理, 银翘散处方药材重复双黄连处方操作, 分别制备含金银花和山银花银翘散处方提取液。最终得到的 6 种提取液则是 6 种客体分子。

3.3 主客体分子选择性吸附实验

称取金银花和山银花及菊花干燥药渣粉末各 6 份, 每份 0.5 g, 分别置于 100 mL 锥形瓶中。

称取金银花、山银花、双黄连(金银花)、双黄连(山银花)、银翘散(金银花)、银翘散(山银花)浸膏各 1.2 g 于烧杯, 加超纯水 200 mL 溶解。将相同水溶液分别加入到 3 种不同药渣锥形瓶中, 每份 50 mL。将主客体分子混合后, 锥形瓶置于摇床上振摇 12 h。收集 12 h 后锥形瓶中溶液, 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 与未经吸附的提取液一起, 采用 HPLC 法检测。

3.4 方法学考察

3.4.1 精密度试验 精密称取绿原酸对照品适量, 置于棕色量瓶中, 加甲醇配制成 0.078 mg/mL 的对照品溶液。取绿原酸对照品溶液, 按上述色谱条件进样 6 次, 每次 10 μ L, 检测指纹图谱, 其峰面积 RSD 为 0.56%, 表明仪器的精密度良好。

3.4.2 稳定性试验 取金银花水溶液, 放置 0、2、

并过 40 目筛, 各取药粉 20 g 置于 250 mL 锥形瓶中, 加超纯水 200 mL, 超声提取 30 min 后滤过。滤渣加超纯水 200 mL, 重复提取 7 次; 滤渣于真空干燥箱中 60 $^{\circ}$ C 下烘干后, 轻轻捻碎, 再过 40 目筛。最终得到的 3 种药渣粉末为 3 种主体分子。3 种主体分子图见图 1。

4、8、12、24 h, 按上述色谱条件分别进样 10 μ L, 检测指纹图谱, 主要色谱峰的峰面积 RSD 为 1.34%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

3.4.3 重复性试验 取金银花药渣 6 份, 每份 0.5 g。取山银花浸膏 1.8 g, 溶于 300 mL 超纯水中。将山银花水溶液加入金银花药渣中, 每份 50 mL, 于摇床振摇吸附 12 h。取吸附后的山银花水提液进样, 每次 10 μ L, 其指纹图谱一阶矩的 RSD 为 0.28%, 表明该方法重复性较好。

3.4.4 加样回收率试验 取已知质量浓度金银花水溶液, 精密加入一定量绿原酸对照品溶液, 配成 6 份溶液。按“3.3”项下进行吸附实验, 后按上述色谱条件进样, 每次 10 μ L, 计算加样回收率, 其平均加样回收率为 101.43%, RSD 为 2.46%, 表明该方法准确可靠。

4 结果

4.1 样品指纹图谱

主客体分子选择性吸附指纹图谱见图 2, 是同一客体分子被不同主体分子吸附后的指纹图谱。

4.2 指纹图谱总量一阶矩及 t 检验

通过指纹图谱总量统计矩公式计算, 求得每一份样品指纹图谱的一阶矩及其差值, 如表 1、2 所示。

$$\lambda_T = \sum_{j=1}^m \int_0^{\lambda} \lambda R_j d\lambda / \sum_{j=1}^m \int_0^{\lambda} \lambda R_j d\lambda = \sum_{j=1}^m \int_0^{\lambda} A_j \lambda_j / \sum_{j=1}^m \int_0^{\lambda} A_j$$

$$0 < \lambda < t$$

分别对以金银花药渣组、山银花药渣组、金银花与菊花药渣组、山银花与菊花药渣组为主体分子的组别一阶矩差值进行 t 检验, 结果 $P_1 = 0.94 >$

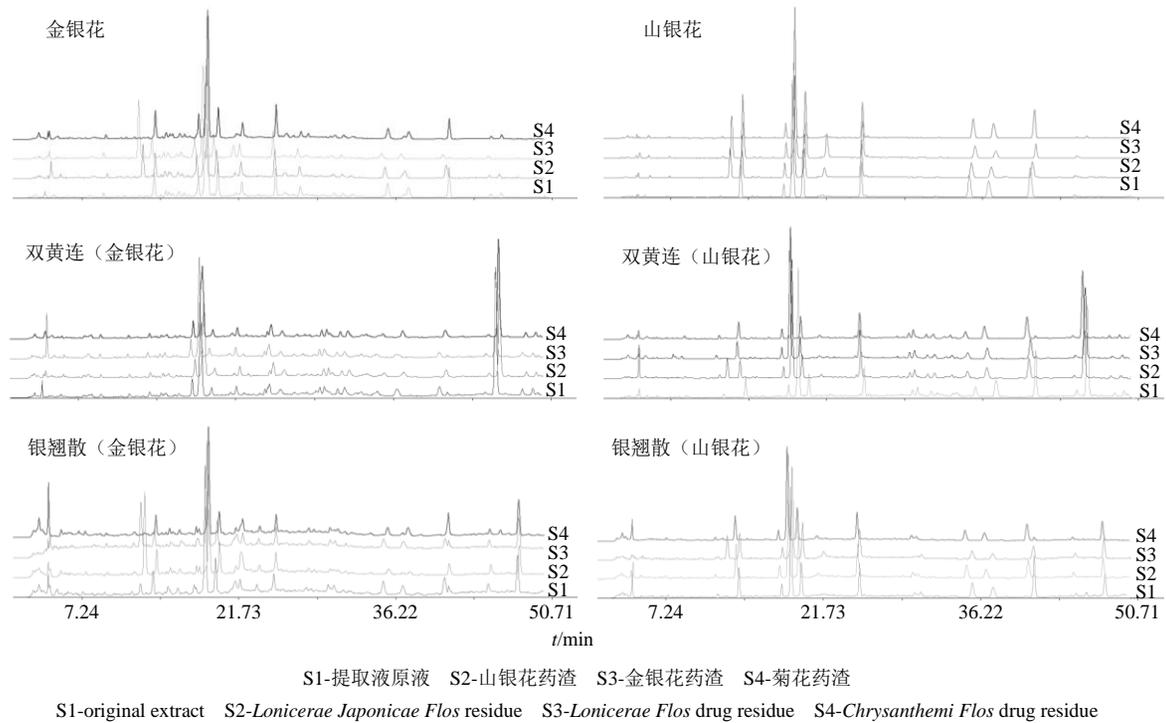


图 2 6 种提取液 (客体分子) 与 3 种药渣 (主体分子) 选择性吸附指纹图谱

Fig. 2 Fingerprints of selective adsorption between six extracts (guest molecules) and three drug residues (host molecules)

表 1 主、客体选择性吸附后一阶矩参数

Table 1 First moment parameters of selective adsorption between host and guest molecules

主体分子	一阶矩参数/min					
	金银花	山银花	银翘散 (金银花)	银翘散 (山银花)	双黄连 (金银花)	双黄连 (山银花)
金银花	20.45	20.85	21.81	22.73	27.05	28.05
山银花	20.84	21.95	21.00	22.35	27.90	26.70
菊花	21.48	23.52	23.44	24.19	28.48	27.56
无药渣	22.61	23.83	22.84	25.17	30.52	29.97

表 2 主、客体选择性吸附后一阶矩参数差值

Table 2 First moment parameters difference of selective adsorption between host and guest molecules

主体分子	一阶矩参数差值/min					
	金银花	山银花	银翘散 (金银花)	银翘散 (山银花)	双黄连 (金银花)	双黄连 (山银花)
金银花	2.16	2.98	1.03	2.44	3.48	1.92
山银花	1.78	1.88	1.84	2.82	2.62	3.26
菊花	0.32	1.14	0.60	0.97	2.04	2.41

0.05、 $P_2=0.02<0.05$ 、 $P_3=0.04<0.05$ (其中 P_1 为金银花与山银花药渣组比较结果; P_2 为金银花与菊花药渣组比较结果; P_3 为山银花与菊花药渣组比较结果)。由实验结果得知,所有提取液分别被金、山银花药渣吸附后,其一阶矩无显著性差异。而被菊花药渣吸附后,与被金、山银花药渣吸附后相比均存在显著性差异。也就是说,金银花与山银

花主体分子对 6 种客体分子的吸附性无显著性差别,即金银花和山银花具有相同(似)的印迹模板;而金银花与菊花主体分子、山银花与菊花主体分子对 6 种客体分子的吸附性均存在显著性差别,即金、山银花二者与菊花的印迹模板均不相同,这与金银花和山银花临床疗效相同却区别于菊花的现象相符。

5 分析与讨论

运用中药超分子印迹模板理论对金银花和山银花异质等效现象进行解释：中药与人体作为巨复超分子体系，二者具有相同的超分子印迹聚合物空穴识别位点，而有效成分群作为客体分子可通过特定的连接方式与中药或人体中主体分子识别位点相结合，进而起到治疗作用，这就是中药与人体作用的本质，也便是中药药效的产生机制。

在中药与人体的作用过程中，因为仅仅存在有效成分群与空穴识别位点活性部位的相互连接、相互作用，因此尽管不同中药中化学成分的种类及其含量并不一致，但只要其有效成分群拥有相同的活性部位、活性官能团，便可以起到相同的药效作用，这是有别于传统点-点结合构效关系的印迹模板立体空间构型关系。即金、山银花具有相同（似）印迹模板是其产生相同药效的前提，这也便是金银花和山银花异质等效现象的实质。

本实验运用超分子印迹模板的自主作用规律对金银花和山银花纷争实质进行探讨，提出了运用中药材超分子印迹模板作用，结合中药定量谱学来解决金银花和山银花异质等效问题。本实验中主体分子包括金银花药渣、山银花药渣、菊花药渣3种，客体分子为金银花、山银花、双黄连（金银花）、双黄连（山银花）、银翘散（金银花）、银翘散（山银花）水提液。

以菊花药渣为阴性对照，探讨金银花和山银花主体分子对金银花和山银花客体分子的选择吸附能力，希望为研究证明金银花和山银花拥有相同（似）印迹模板提供理论基础。实验结果表明，金银花和山银花主体分子对客体分子的吸附效果无显著性差别，与菊花主体分子形成对比。本实验反映了金银花和山银花之间印迹模板的相似性，证明了金银花和山银花具有印迹等效性，为金银花和山银花异质等效规律的探证提供了新的方法，同时为建立现代中药饮片品种的确定方法，促进中药材产业的发展奠定理论和实验基础。

参考文献

[1] 陆锦锐, 杨建宇. 金银花的研究回顾 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(18): 112-115.
 [2] 吴飞燕, 冯宋岗, 曾建国. 金银花和山银花的鉴别与归属研究 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1150-1156.
 [3] 王志萍, 邓家刚, 王勤, 等. 山银花研究的最新进展 [J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(4): 59-61.

[4] 王艳萍, 薛兴亚, 章飞芳, 等. 正相液相-气相-质谱联用技术分离分析金银花挥发油化学成分 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(6): 45-55.
 [5] 倪付勇, 温建辉, 李明, 等. 金银花化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3689-3692.
 [6] 夏远, 李弟灶, 裴振昭, 等. 金银花化学成分的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2012, 14(4): 26-32.
 [7] 贺清辉, 田艳艳, 李会军, 等. 红腺忍冬藤茎中环烯醚萜苷类化合物的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(9): 656-658.
 [8] 刘亚楠, 石典花, 雷留成. 金银花与山银花的 HPLC 指纹图谱鉴别研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 773-776.
 [9] 张百霞, 周凤琴, 郭庆梅. 金银花中黄酮类化合物的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 349-352.
 [10] Lee E J, Kim J S, Kim H P. Phenolic constituents from the flower buds of *Lonicera japonica* and their 5-lipoxygenase inhibitory activities [J]. *Food Chem*, 2010, 120(1): 134-139.
 [11] 王浩兵, 邓力, 马元春, 等. 基于 UHPLC 的金银花和山银花的鉴别及测定研究 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2516-2521.
 [12] 柴兴云, 王林, 宋越, 等. 山银花中黄酮类成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(4): 9-12.
 [13] 柴兴云, 李萍, 窦静, 等. 山银花中皂苷类成分研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(2): 22-26.
 [14] 温建辉, 倪付勇, 赵祎武, 等. 山银花化学成分研究 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1883-1886.
 [15] 柴兴云, 窦静, 贺清辉, 等. 山银花中酚酸类成分研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 339.
 [16] 肖美凤, 刘文龙, 周晋, 等. 金银花和山银花的研究现状及质量控制的关键问题 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4905-4911.
 [17] 刘嘉坤. 金银花山银花到底一样不一样 [N]. 中国医药报, 2014-03-24(008).
 [18] 冯彬彬, 王小翠, 张建海, 等. 不同产地金银花与山银花中绿原酸含量的比较研究 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(2): 729-730.
 [19] 杨倩茹, 赵媛媛, 郝江波, 等. 金银花与山银花化学成分及其差异的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1204-1211.
 [20] 鲍桂枝. 金银花与山银花的性状鉴别和药理作用的区别 [J]. 北方药学, 2014, 11(3): 12.
 [21] 李文姣, 刘文龙, 杨岩涛, 等. 基于超分子“印迹模板”特征的中药制剂体系可调配性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5733-5739.
 [22] 夏赞韶, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8):

- 1266-1270.
- [23] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [24] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [25] 周晋, 刘惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.
- [26] Sambrook M R, Notman S. Supramolecular chemistry and chemical warfare agents: From fundamentals of recognition to catalysis and sensing [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 45(5): 9251-9267.
- [27] Ariga K, Kunitake T. *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications (Advanced Textbook)* [M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
- [28] Simantov R, Snyder S H. Morphine-like peptides in mammalian brain: Isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(7): 2515-2519.
- [29] Park S, Lee S Y, Park K M, et al. Supramolecular networking of macrocycles based on exo-coordination: From discrete to continuous frameworks [J]. *Account Chem Res*, 2012, 45(3): 391-403.
- [30] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1453-1458.
- [31] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 253-262.
- [32] 段晓鹏, 贺福元, 周晋, 等. 补阳还五汤指纹图谱总量统计矩加合性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3247-3252.
- [33] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [34] 胡超, 贺红, 杨岩涛, 等. 片仔癀 HPLC 指纹图谱的总量统计矩及其相似度法分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 53-57.
- [35] 杨岩涛, 吴春英, 吴德智, 等. 指纹图谱段带总量统计矩法对黄连解毒汤提取过程中成分变化的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2157-2164.
- [36] 周晋, 邓凯文, 段晓鹏, 等. 指纹图谱总量统计矩分析法参数的计算及积分条件的确定 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 505-508.
- [37] 周晋, 邓凯文, 贺福元, 等. 总量统计矩分析法定性定量分析补阳还五汤提取物 HPLC 指纹图谱 [J]. 中药材, 2012, 35(1): 133-137.
- [38] 谢相贵, 贺福元, 石继连, 等. 总量统计矩法与主成分分析对红花 HPLC 指纹图谱的考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 64-69.