

## 信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用

王仁杰<sup>1,2</sup>, 李淼<sup>1,2</sup>, 闫明<sup>1,2</sup>, 杨素德<sup>1,2</sup>, 王振中<sup>1,2</sup>, 萧伟<sup>1,2\*</sup>

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

**摘要:** **目的** 应用信息熵理论优选热毒宁口服制剂中金银花与栀子的提取工艺。**方法** 以绿原酸、栀子苷、木犀草苷提取率及浸膏得率为综合评价指标, 选取提取时间、加水量及提取次数为影响因素, 采用信息熵赋权法确定各指标的客观权重, 实现对提取工艺的正交试验优选。**结果** 最佳提取工艺为 12 倍量水提取 3 次, 每次 1 h。**结论** 信息熵理论可用于热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺的优选。

**关键词:** 信息熵; 热毒宁口服制剂; 金银花; 栀子; 提取工艺; 综合评价

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)05-0683-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.05.012

## Application of information entropy theory in optimization of extraction technology for *Lonicerae Flos* and *Gardeniae Fructus* in Reduning Oral Preparation

WANG Ren-jie<sup>1,2</sup>, LI Miao<sup>1,2</sup>, YAN Ming<sup>1,2</sup>, YANG Su-de<sup>1,2</sup>, WANG Zhen-zhong<sup>1,2</sup>, XIAO Wei<sup>1,2</sup>

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

**Abstract: Objective** To optimize the extraction technology for *Lonicerae Flos* and *Gardeniae Fructus* in Reduning Oral Preparation by information entropy theory. **Methods** With the contents of chlorogenic acid, gardenoside, luteoloside, and the yield of extract as comprehensive evaluation indexes, the extraction time, dosage of water, and extraction times were selected as factors, the weight of them was determined by information entropy theory, and the extraction technology was optimized by orthogonal test. **Results** Optimum extraction technology was: Reflux extraction for 3 times with 12 folds water, 1 h each time. **Conclusion** The information entropy theory could be used in optimizing the extraction technology for Reduning Oral Preparation.

**Key words:** information entropy; Reduning Oral Preparation; *Lonicerae Flos*; *Gardeniae Fructus*; extraction technology; comprehensive evaluation

由于中药成分复杂, 在进行评价指标选择时, 单一指标具有一定的片面性, 实际研究中往往选取多个指标成分, 再通过主观或客观赋权法得到综合评价指标, 来优化中药提取工艺<sup>[1-2]</sup>。

多指标提取工艺优选本质上是多属性决策问题, 按照评价指标的重要性赋予相应的权重。主观赋权法主要由经验进行判定, 受研究者的主观影响大; 客观赋权法经过对实验数据的整理、计算和分析, 从而得到权重系数, 数据可靠性更高, 目前主

要有特征向量法、基于模糊理论或粗糙集、Fisher线性判别率、信息熵等。

依据热力学中熵的概念, 把信号集的平均信息量称为信息熵<sup>[3]</sup>。在信息论中, 信息熵是系统不确定性和无序性的度量。信息熵理论用于多指标综合评价时, 相当于将每个评价指标作为 1 个随机变量, 计算指标的信息熵, 给出各个指标的不同权重。

热毒宁注射液由青蒿、金银花、栀子 3 味中药提取精制而成, 具有清热、疏风、解毒的功效, 用

收稿日期: 2014-09-03

基金项目: 科学技术部国家重大新药创制项目 (2013ZX09402203): 现代中药创新集群与数字制药技术平台

作者简介: 王仁杰 (1988—), 男, 助理工程师, 主要从事中药制药新技术和工艺过程研究。E-mail: wrj447320766@126.com

\*通信作者 萧伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。

Tel: (0518)81152337 13905136437 E-mail: wzhzh-nj@163.net

于外感风热所致感冒、咳嗽、上呼吸道感染或急性气管-支气管炎等。相关药理研究表明,热毒宁注射液对禽流感病毒、甲型流感病毒、A16 型柯萨奇病毒等均有一定程度的抑制作用<sup>[4-8]</sup>。热毒宁口服制剂是一款基于热毒宁注射液处方而开发的口服剂型新产品。在前期的药效筛选中确定了金银花和栀子合提工艺。本实验尝试将信息熵理论应用到热毒宁口服制剂金银花与栀子合提工艺的优化,以解决多指标综合评价时主观因素过多干扰的问题。

## 1 仪器与材料

U3000 型液相色谱仪,美国戴安公司; DZTW 型调温电热套,北京市永光明医疗仪器厂; Sartorius BP 211D 电子分析天平,德国 Sartorius 公司; JK-250DB 型数控超声波清洗器,合肥金尼克机械制造有限公司; RE-300 型旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂; 超纯水机,美国 Millipore 公司。

金银花 *Lonicerae Flos* (产地江苏东海县)、栀子 *Gardeniae Fructus* (产地江西),经连云港康缘大药房吴周执业药师鉴定分别为忍冬科忍冬属植物忍冬 *Lonicera japonica* Thumb. 的干燥花蕾和茜草科栀子属常绿灌木栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis. 的干燥成熟果实; 绿原酸(批号 110753-200413)、栀子苷(批号 110749-200714)和木犀草苷(批号 110720-201106)对照品,中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 信息熵计算步骤<sup>[9]</sup>

对于一项评价指标,其取值变异程度越大,指标越有序,信息熵就越小,其提供的信息量越多,该指标就越重要;反之,该指标就越不重要<sup>[10]</sup>。利用信息熵计算各指标的权重,可为中药提取工艺多指标的综合评价提供依据<sup>[11]</sup>。计算步骤为:

① 建立原始评价指标矩阵  $(X_{ij})_{mn}$ 。

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2m} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{nm} \end{bmatrix}$$

$x_{ij}$  表示第  $i$  次实验时第  $j$  个评价指标的取值

② 将原始数据阵  $(X_{ij})_{mn}$  转换为概率矩阵  $(p_{ij})_{mn}$ ,在信息熵公式中  $P_i$  为某个信息的概率,满足  $0 \leq P_i \leq 1$ ,所以需将原始矩阵进行归一化处理,

得到指标的概率矩阵。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{j=1}^n X_{ij}$$

$P_{ij}$  表示第  $j$  次实验在  $i$  指标下的概率

③ 计算信息熵 ( $H_i$ )。

$$H_i = - \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} / \ln n$$

④ 计算各指标的权重系数 ( $W_i$ )。

$$W_i = (1 - H_i) / \sum_{i=1}^m (1 - H_i)$$

由上式可知,当  $H_i$  越小,  $W_i$  越大,即  $X_{ij}$  值相差越大时,该指标传递的信息量越多,作用越大,其权重值越大。

⑤ 依据各指标的权重,计算综合评价指标,对正交试验数据进行分析。

### 2.2 指标成分测定

#### 2.2.1 绿原酸、栀子苷的测定方法

(1) 色谱条件: Phenomenex Luna C<sub>18</sub> 硅胶柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 柱温 30 °C, 检测波长 237、324 nm, 进样量 10 μL, 流动相为甲醇-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱程序: 0~20 min, 12%~30% 甲醇; 20~60 min, 30%~50% 甲醇; 体积流量 1.0 mL/min。

(2) 对照品溶液的制备: 分别精密称取绿原酸、栀子苷对照品 16.79、13.85 mg 用 50% 甲醇溶解制成质量浓度分别为 839.50、692.50 μg/mL 的对照品混合溶液, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 冷藏备用。

(3) 供试品溶液的制备: 精密量取待测提取液 2.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加入 50% 甲醇溶液稀释至刻度摇匀, 0.22 μm 微孔滤膜(有机膜)滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

(4) 线性范围的考察: 精密量取绿原酸、栀子苷对照品混合溶液 0.1、0.2、0.4、1.0、2.0、4.0、10.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇稀释并定容至刻度, 摇匀, 再按拟定色谱条件进样检测, 记录色谱峰面积, 绘制标准曲线(纵坐标  $Y$ 、横坐标  $X$  分别为对照品的峰面积和质量浓度), 得线性回归方程, 绿原酸  $Y = 29.39 X + 11.52$ ,  $R^2 = 1.000 0$ ; 栀子苷  $Y = 14.322 9 X - 4.775 4$ ,  $R^2 = 0.999 9$ ; 表明绿原酸在 8.40~839.50 μg/mL、栀子苷在 6.93~692.50 μg/mL 与峰面积呈良好线性关系。

#### 2.2.2 木犀草苷的测定方法

(1) 色谱条件<sup>[12]</sup>: Diamonsil-C<sub>18</sub> 色谱柱 (150

mm×4.6 mm, 5 μm), 柱温 35 °C, 检测波长 350 nm, 进样量 10 μL, 流动相为乙腈-0.5%冰醋酸溶液, 梯度洗脱程序: 0~15 min, 10%~20%乙腈; 15~30 min, 20%乙腈; 30~40 min, 20%~30%乙腈, 体积流量 1.0 mL/min。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取木犀草苷对照品适量, 用 70%乙醇超声溶解制成质量浓度为 40.50 μg/mL 的对照品溶液, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 冷藏备用。

(3) 供试品溶液的制备: 精密量取待测提取液 2.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加入 70%乙醇溶液稀释至刻度摇匀, 0.22 μm 微孔滤膜(有机膜)滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

(4) 线性范围的考察: 用木犀草苷对照品分别配制 15.63、31.25、62.50、125.00、500.00 μg/mL 的木犀草苷标准液, 按拟定色谱条件进样检测, 记录色谱峰面积, 绘制标准曲线(纵坐标 Y、横坐标 X 分别为对照品的峰面积和质量浓度), 得线性回归方程为  $Y=3.97 \times 10^6 X+89\ 036$ ,  $R^2=1.000\ 0$ , 表明木犀草苷在 15.63~500.00 μg/mL 与峰面积呈良好线性关系。

### 2.2.3 方法学考察

(1) 精密度考察: 精密量取绿原酸、栀子苷混合对照品溶液和木犀草苷对照品溶液, 分别按照各自色谱条件连续进样 6 次, 每次进样 10 μL, 测定峰面积, 结果绿原酸、栀子苷、木犀草苷峰面积的 RSD 分别为 0.28%、0.12%、0.69%, 表明仪器精密度较高。

(2) 稳定性试验: 取同一供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 注入液相色谱仪, 记录各自的峰面积值。结果绿原酸、栀子苷、木犀草苷峰面积的 RSD 分别为 1.4%、1.0%、1.2%, 表明在 24 h 内供试品溶液稳定性良好。

(3) 重复性试验: 精密量取待测提取液 2.0 mL, 平行量取 6 份, 按“2.2.1”和“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 分别按拟定的色谱条件进行测定。

$$X = \begin{bmatrix} 54.55 & 83.95 & 90.53 & 78.53 & 87.18 & 59.46 & 72.27 & 46.12 & 68.42 \\ 49.43 & 88.95 & 83.25 & 72.72 & 85.83 & 67.18 & 87.03 & 56.73 & 82.85 \\ 52.35 & 80.90 & 100.14 & 80.31 & 95.65 & 66.03 & 90.62 & 55.24 & 87.24 \\ 21.49 & 36.06 & 41.04 & 33.68 & 40.23 & 27.03 & 41.06 & 25.43 & 38.79 \end{bmatrix}$$

$$P = \begin{bmatrix} 0.0851 & 0.1309 & 0.1412 & 0.1225 & 0.1360 & 0.0928 & 0.1127 & 0.0719 & 0.1067 \\ 0.0733 & 0.1319 & 0.1235 & 0.1079 & 0.1273 & 0.0997 & 0.1291 & 0.0842 & 0.1229 \\ 0.0739 & 0.1142 & 0.1413 & 0.1134 & 0.1350 & 0.0932 & 0.1279 & 0.0779 & 0.1231 \\ 0.0705 & 0.1183 & 0.1346 & 0.1105 & 0.1319 & 0.0887 & 0.1347 & 0.0834 & 0.1273 \end{bmatrix}$$

结果绿原酸、栀子苷、木犀草苷质量分数的 RSD 分别为 0.73%、0.35%、0.51%, 表明方法重复性良好。

(4) 加样回收率试验: 精密量取已测定的提取液 6 份, 每份 1.0 mL, 分别精密加入绿原酸、栀子苷混合对照品溶液和木犀草苷对照品溶液 1.0 mL, 按“2.2.1”和“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按相应的色谱条件进行测定, 计算得绿原酸的平均回收率为 99.50%, RSD 为 0.63%, 栀子苷的平均回收率为 99.13%, RSD 为 0.95%, 木犀草苷的平均回收率为 99.00%, RSD 为 1.07%, 表明本法准确度良好。

2.2.4 浸膏得率测定 精密量取待测样品适量(取样体积计为  $V_1$ ), 置于已恒定质量的蒸发皿中( $M_1$ ), 在 105 °C 烘箱内干燥至恒定质量, 取出置于干燥器中冷却 30 min, 迅速精密称定质量( $M_2$ ), 计算浸膏得率。

$$\text{浸膏得率} = (M_2 - M_1)V_2/mV_1$$

$m$  为待测样品中药材总质量,  $V_2$  为待测样品总体积

## 2.3 基于信息熵理论的热毒宁口服制剂金银花与栀子提取工艺评价

2.3.1 金银花与栀子合提工艺正交试验 通过查阅相关文献报道<sup>[13-15]</sup>结合预试验, 选取提取时间(A)、加水量(B)、提取次数(C)为考察因素, 称取金银花(粗粉) 180 g、栀子(粗粉) 144 g 为 1 份, 共 9 份, 以绿原酸、栀子苷、木犀草苷提取率以及浸膏得率为综合评价指标( $M$ ), 按  $L_9(3^4)$  正交表进行煎煮提取。试验设计及结果见表 1。

2.3.2 金银花与栀子合提工艺研究数据的处理 根据前面所给的步骤, 建立原始评价指标矩阵( $X$ )。计算  $P_{ij}$ , 将原始评价矩阵转换为“概率”矩阵( $P$ )。

计算各项指标的  $H_i$ , 得到评价指标的  $H_i$ 。

$$H_i = [0.990\ 2 \quad 0.992\ 2 \quad 0.989\ 9 \quad 0.989\ 7]$$

计算第  $i$  项指标的  $W_i$ 。

$$W_i = [0.257\ 6 \quad 0.205\ 6 \quad 0.266\ 0 \quad 0.270\ 9]$$

对于 1 个  $m$  行  $n$  列的概率矩阵, 综合评价指标

$$M_m = P_{1m} \times W_1 + P_{2m} \times W_2 + P_{3m} \times W_3 + \dots + P_{nm} \times W_n。$$

将概率矩阵的数据进行加权处理, 得到综合评价指标  $M$ , 再进行方差分析, 以确定最优实验方案。正交试验结果见表 1, 方差分析见表 2。由极差分析结果可知, 各因素对综合指标的影响主次顺序为

$C > B > A$ , 即提取次数  $>$  加水量  $>$  提取时间。由方差分析结果可知,  $C$  因素具有显著性差异,  $A$ 、 $B$  因素各个水平间无显著性影响。最终确定最佳提取工艺为  $A_2B_3C_3$ , 即加 12 倍量水提取 3 次, 每次 1 h。

表 1  $L_9(3^4)$  正交试验设计与结果  
Table 1 Design and results of  $L_9(3^4)$  orthogonal test

试验号	A/h	B/倍	C/次	D(空白)	提取率/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )			浸膏得率/%	$M$
					绿原酸	栀子苷	木犀草苷		
1	0.5 (1)	8 (1)	1 (1)	(1)	54.55	49.43	52.35	21.49	0.075 75
2	0.5 (1)	10 (2)	2 (2)	(2)	83.95	88.95	80.90	36.06	0.123 28
3	0.5 (1)	12 (3)	3 (3)	(3)	90.53	83.25	100.14	41.04	0.135 84
4	1.0 (2)	8 (1)	2 (2)	(3)	78.53	72.72	80.31	33.68	0.113 82
5	1.0 (2)	10 (2)	3 (3)	(1)	87.18	85.83	95.65	40.23	0.132 87
6	1.0 (2)	12 (3)	1 (1)	(2)	59.46	67.18	66.03	27.03	0.093 19
7	1.5 (3)	8 (1)	3 (3)	(2)	72.27	87.03	90.62	41.06	0.126 09
8	1.5 (3)	10 (2)	1 (1)	(3)	46.12	56.73	55.24	25.43	0.079 17
9	1.5 (3)	12 (3)	2 (2)	(1)	68.42	82.85	87.24	38.79	0.119 99
$K_1$	0.334 87	0.315 66	0.248 11	0.328 61					
$K_2$	0.339 88	0.335 32	0.357 09	0.342 56					
$K_3$	0.325 25	0.349 02	0.394 80	0.328 33					
$R$	0.004 88	0.011 12	0.048 90	0.004 65					

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	$F$ 值	显著性
A	$3.685 \times 10^{-5}$	2	0.865 64	
B	$1.875 \times 10^{-4}$	2	4.403 07	
C	$3.868 \times 10^{-3}$	2	90.866 21	$P < 0.05$
D(误差)	$4.257 \times 10^{-5}$	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00, F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

### 2.4 验证试验

为确证该工艺的优劣和稳定性, 按最佳条件提取金银花和栀子 3 批进行验证, 测定各指标成分提取率, 计算综合评分, 结果见表 3。结果表明应用信息熵理论进行热毒宁口服制剂中金银花和栀子合提工艺优化的实验方案稳定可行。

表 3 验证试验结果

Table 3 Verification test

试验号	提取率/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )			浸膏得率/%	$M$
	绿原酸	栀子苷	木犀草苷		
1	91.28	89.03	105.45	41.18	0.140 03
2	91.57	91.12	107.38	43.73	0.143 78
3	92.36	90.53	106.70	42.68	0.142 73

### 3 讨论

中药治疗疾病具有多靶点、多途径的特色, 这与其具有多种有效成分的物质基础密不可分。中药在提取工艺设计时, 遵循最大程度保留有效成分、去除无关杂质的原则, 这就要求在工艺优选时, 需尽量多地选取评价指标进行综合评价。

评价指标的选择以及各指标间的客观赋权是中药提取工艺研究过程中的 2 个重要问题。信息熵理论可以很好地同时解决这 2 个问题。实际研究中, 可以考察指标在单因素试验中的信息熵变化, 对于在不同条件下信息熵变化不明显的指标, 可以舍弃, 使实验设计更加科学合理。

本实验只选取了《中国药典》2010 年版一部<sup>[16]</sup>中规定的金银花和栀子的质控成分绿原酸、木犀草苷和栀子苷的提取率作为指标成分对提取工艺进行评价, 对于许多其他在基础研究过程中已知的活性成分(例如金银花<sup>[17]</sup>中的新绿原酸、断氧化马钱子苷, 栀子<sup>[18]</sup>中的京尼平、槲皮素等)没有进行评价, 使得实验结果还是不能够尽可能全面地反映提取工艺的优劣。此外, 在研究过程中, 可紧密结合中药质量控制中的多成分同时测定<sup>[19]</sup>、一测多评<sup>[20]</sup>等技

术,避免评价指标数据单个测定的繁琐步骤,提高效率。

利用信息熵原理进行客观赋权时,权重数据完全来自于对实验数据的数理分析,清晰地反映了指标成分在不同提取条件下变化的客观规律,同时也避免了各指标数据间大数吃小数的问题。但其作为一种客观赋权法,也有着自身的缺点。如对于一些药效物质基础明确的中药或中药复方,单纯应用这一方法,有时会出现主要药效成分权重低于次要药效成分权重的现象,从而导致优化后的提取工艺所提供的样品可能不会体现与药物所定临床适应症相适应的药理效应。所以,该方法在实际研究中,还应当根据具体情况考虑是否需要与主观赋权法进行有效的互补使用。

#### 参考文献

- [1] 付克,张坤,闫广利.多成分评价优化柴苓清肝方提取工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):10-12.
- [2] 杨华生,张坤,尹小英,等.多指标正交试验优选罗布麻定时脉冲片提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):14-16.
- [3] 张东,张宁.物理学中的熵理论及其应用研究[J].北京联合大学学报:自然科学版,2007,21(1):4-8.
- [4] 萧伟,刘涛,陈仕兰,等.热毒宁注射液对禽流感病毒的抑制作用[J].中草药,2009,40(12):1943-1945.
- [5] 李海波,于洋,王振中,等.热毒宁注射液抗病毒活性成分研究[J].中草药,2014,45(12):1682-1688.
- [6] 王振中,鲍琳琳,孙兰,等.热毒宁注射液抗甲型H1N1流感病毒作用机制研究[J].中草药,2014,45(1):90-93.
- [7] 曹泽彧,常秀娟,赵忠鹏,等.热毒宁注射液抗A16型柯萨奇病毒的研究[J].中草药,2014,45(10):1450-1455.
- [8] 孙兰,段书敏,周军,等.热毒宁注射液体外抑制甲型H1N1流感病毒的研究[J].现代药物与临床,2014,29(8):848-851.
- [9] 吴璐,杨华生.基于信息熵理论的中药提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):29-31.
- [10] 原福永,张晓彩,罗思标.基于信息熵的精确属性赋权K-means聚类算法[J].计算机应用,2011,31(6):1675-1677.
- [11] 张少艳.信息熵在教学质量分析中的应用[J].红河学院学报,2007,5(2):77-79.
- [12] 赵金娟,管仁伟,路俊仙,等.HPLC测定不同品种金银花及叶中木犀草苷含量[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(6):103-106.
- [13] 陈学松,林东杰,欧妮,等.银马解毒颗粒水提取工艺研究[J].中国药业,2008,17(18):46-48.
- [14] 朱小峰.金银花活性成分研究[D].开封:河南大学,2014.
- [15] 杨相玉.栀子的指纹图谱与提取工艺研究[D].济南:山东大学,2009.
- [16] 中国药典[S].一部.2010.
- [17] Li Y J, Chen J, Li Y, et al. Identification and quantification of free radical scavengers in the flower buds of *Lonicera* species by HPLC-DPPH assay coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(4): 449-457.
- [18] Koo H J, Lim K H, Jung H J, et al. Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103(3): 496-500.
- [19] 李淼,王永香,孟瑾,等.HPLC法测定金银花中新绿原酸等8种成分的量[J].中草药,2014,45(7):1006-1010.
- [20] 张亚非,王雪,毕宇安,等.一测多评法测定热毒宁注射液中9种成分[J].中草药,2013,44(22):3162-3169.