

基于成分“敲出法”结合表面性质分析探究青黛低润湿性的关键影响因素

张婷¹, 慈志敏¹, 徐小蓉¹, 曹俊涵², 许润春¹, 杨明³, 张定堃^{1*}, 韩丽^{1*}

1. 成都中医药大学 四川省中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

2. 成都市食品药品检验研究院, 四川 成都 610045

3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 目的 采用成分“敲出法”结合表面元素分析法探究青黛低润湿性的关键影响因素, 为调控改变青黛表面润湿性提供科学依据。方法 以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, 采用超声法分别提取 0~5 次, 每次提取 30 min, 滤过, 干燥, 制得 6 种有机物含量差异明显的青黛粉末。采用 HPLC 法测定 6 种青黛中靛蓝与靛玉红的含量, 测定接触角、表面自由能及其分量、粒度, 进行表面形貌及表面元素分析、红外光谱分析等指标, 采用相关分析法探讨青黛有机物含量与润湿性的关系。结果 HPLC 结果显示, 随着提取次数的增加, 靛蓝含量从 3.320% 下降至 0.112%, 靛玉红含量从 0.120% 下降至 0.006%, 在纯水中的接触角从 53.56° 下降至 34.84°, 表面自由能的极性分量从 24.880 mJ/m² 增加至 38.701 mJ/m², 非极性分量变化不大, 表面自由能总量从 46.523 mJ/m² 增加至 62.240 mJ/m²。扫描电镜显示青黛表面的颗粒物逐步消失, 表面变得光滑平整; 能谱仪 Mapping 扫描显示, N 元素逐步减少, Ca、Si 元素略有增加; 粒度分布、红外光谱变化不大; 相关性分析显示, 靛蓝、靛玉红含量之和与接触角呈显著正相关, 含量越高, 润湿性越差。结论 青黛有机物被敲出后, 接触角、表面自由能极性分量与表面自由能总量显著增大, 润湿性增加。附着于青黛表面的有机物是导致其低润湿性的关键影响因素, 采用粉体表面改性技术改善其亲水性应针对有机物展开。

关键词: 青黛; 亲水性; 粉体改性; 润湿性; 元素分析

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)20-4889-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.008

Investigating key influencing factors of low wettability of *Indigo Naturalis* based on component “knockout method” combined with surface property analysis

ZHANG Ting¹, CI Zhi-min¹, XU Xiao-rong¹, CAO Jun-han², XU Run-chun¹, YANG Ming³, ZHANG Ding-kun¹, HAN Li¹

1. Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province-Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610045, China

3. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To explore the key factors affecting the low wettability of *Indigo Naturalis* by using “knockout” method combined with surface element analysis, so as to provide scientific basis for regulating and changing the wettability of *Indigo Naturalis*. **Methods** Using *N,N*-dimethylformamide as solvent, six *Indigo Naturalis* powders were prepared by ultrasonic extraction for 0—5 times, 30 min for each time, filtration and drying process. The contents of indigo and indirubin in six kinds of *Indigo Naturalis* were determined by HPLC. The contact angle, surface free energy and its components, particle size, surface morphology, surface element analysis and infrared spectroscopy were determined. The relationship between the content of organic matter and wettability of

收稿日期: 2019-05-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773918); 国家重点研发计划——中医药现代化 (2018YFC1707200); 成都中医药大学中药学科特色创新科研团队 (CXTD2018006)

作者简介: 张婷, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: 854930665@qq.com

***通信作者** 韩丽, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药制剂工艺原理与品质优化。E-mail: hanliy@163.com

张定堃, 男, 博士, 博士后, 副教授, 研究方向为中药制剂与品质评价新技术。E-mail: 465790643@qq.com

Indigo Naturalis was discussed by correlation analysis. **Results** With the increase of extraction times, the content of indigo decreased from 3.320% to 0.112%, the content of indirubin decreased from 0.120% to 0.006%, the contact angle in pure water decreased from 53.56 degrees to 34.84 degrees, the polar component of surface free energy increased from 24.880 to 38.701 mJ/m², the non-polar component changed little, and the total surface free energy increased from 46.523 to 62.240 mJ/m². Scanning electron microscopy (SEM) showed that the particulate matter on the surface of *Indigo Naturalis* was gradually disappeared, and the surface became smooth; Mapping scanning by energy spectrometer showed that N element was gradually decreased, Ca and Si element were increased slightly; Particle size distribution and infrared spectrum changed little; Correlation analysis showed that the content of indigo, indigo and indirubin was positively correlated with the contact angle, and the higher the content, the worse the wettability. **Conclusion** The contact angle, polar component of surface free energy and total surface free energy of *Indigo Naturalis* was significantly increased after knockout, and the wettability was increased. Organic substances adhering to the surface of *Indigo Naturalis* were the key factors leading to its low wettability. To improve the hydrophilicity of *Indigo Naturalis* by powder surface modification technology, it is necessary to focus on organic substances.

Key words: *Indigo Naturalis*; hydrophilicity; powder modification; wettability; elemental analysis

青黛为爵床科板蓝属马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Ness) Bremek.、蓼科蓼属植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait.、十字花科菥蓂属植物菥蓂 *Isatis indigotica* Fort. 的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒。传统中医理论认为青黛味苦，性寒，有清热解毒、凉血消斑等功效。现代药理研究证明青黛具有抗癌、抗菌、提高免疫、保护肝细胞等作用^[1-5]。临床上可用于治疗白血病、银屑病、溃疡性结肠炎、口腔溃疡、黄疸型肝炎、流行性腮腺炎、风疹、麻疹、水痘和痈肿恶疮等疾病^[6-7]。

青黛的物质组成为 10% 左右的有机成分和 90% 左右无机成分。有机成分主要为靛蓝、靛玉红、靛红、色氨酸等。无机成分主要为碳酸钙、二氧化硅等^[8-9]。青黛亲水性差，故传统用法要求青黛“宜入丸散，不入汤剂”。但丸剂素有“丸者，缓也”的特点，崩解迟缓，不适宜于急救，且在患者昏迷时给药困难；散剂不宜于小儿给药，粉末易吸附于口腔被吸入支气管和肺中，引起反射性咳嗽。中医儿科临床在汤剂中大量使用青黛治疗小儿高热神昏、肺热咳嗽等病症，且疗效显著，汤剂能克服丸散剂在给药途径上的不足^[10]。青黛作为中医临床常用药，在古今中医临床使用中其用法发生了重大变化，入汤剂成为当前主流形式，但青黛的强疏水性严重影响了汤剂中药物的均匀分散，煎煮时大量漂浮于药液表面，滤过时被滤除损失，严重影响了药物的实际摄入量，降低了临床疗效，也造成了药材资源的严重浪费。因此开发适宜于汤剂给药的亲水性青黛是青黛产业发展的重要方向。基于此，本课题组前期采用粉体改性中的乙醇湿法高频研磨技术成功开发了亲水性青黛饮片^[11-15]，但对于改性技术处理的对象问题一直有争议，亦有专家认为青黛中的有机

成分不足 10%，而碳酸钙等无机成分比例高达 90% 以上，有机成分可能不是其低润湿性的主要原因。

青黛中靛蓝、靛玉红以及占青黛物质组成绝大多数的碳酸钙亲水性均较差，鉴于青黛如此特殊的物质组成，探究决定青黛低润湿性的关键因素具有重要的科学内涵。因此，本研究着手于通过成分“敲出法”并结合一系列亲水性、表面性质的测定与比较，明确青黛中有机物与无机物对其亲水性的贡献度，为进一步理解青黛的物质结构组成、开发亲水性青黛饮片、研究青黛质量控制新方法、探究青黛的作用机制与体内过程奠定基础。

1 仪器与试剂

TriStar3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪，美国麦克公司；MS2000 型激光粒度仪，美国马尔文公司；JSM-7500F SEM 扫描电镜，日本电子公司；X-Flash[®]能谱仪、VERTEX70 傅里叶红外光谱分析仪，德国布鲁克公司；OCA20 视频光学接触角测定仪，德国 Dataphysics 公司；TR-D8 多功能压片机，德国艾维卡有限公司；LC-10AVP 高效液相色谱仪，日本岛津公司；溴化钾（光谱纯，批号 2018092001）、*N,N*-二甲基甲酰胺（DMF，批号 2018073022，分析纯）、甲酰胺（分析纯，批号 2019022201）、丙三醇（分析纯，批号 2018121201）、甲醇（分析纯，批号 2019011102），成都市科隆化学品有限公司；去离子水，实验室自制。

2 方法与结果

2.1 不同有机物含量的青黛粉末的制备及含量测定

2.1.1 青黛粉末的制备 采用成分“敲出法”，即以适当的溶剂对研究对象进行提取从而制得目标成分含量不同样品。本实验具体以 DMF 为溶媒，采用超声法提取 30 min，滤过，以提取次数（0~5）为

变量, 制得 6 种青黛粉末 (用 A~F 表示)。

2.1.2 含量测定 采用 HPLC 法按下述液相色谱条件^[16]对 6 种青黛粉末中靛蓝以及靛玉红的含量进行测定。

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Welchrom C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 mm); 流动相为甲醇-水 (70:30); 检测波长为 289 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温为 30 °C; 进样量 10 μL; 理论塔板数以靛蓝峰计算为 820 000。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取靛蓝、靛玉红对照品适量, 分别置于 100 mL 棕色量瓶中, 加入 DMF 并定容, 超声 30 min, 冷却至室温, 作为储备液。临用时精密吸取上述溶液各 50 mL 置于 100 mL 量瓶中用 DMF 稀释至刻度, 混匀, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 得 20.4 mg/mL 靛蓝和 10.2 mg/mL 靛玉红混合对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 取上述 6 种青黛粉末适量过 5 号筛, 各称取 0.05 g, 分别置于 100 mL 棕色量瓶中, 加入 DMF 并定容, 超声 30 min, 冷却至室温, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 得供试品溶液。

(4) 样品测定: 6 种青黛粉末中靛蓝和靛玉红的质量分数如表 1 所示, 由表 1 可见 6 种青黛粉末中靛蓝和靛玉红的含量呈明显的差异状态。

表 1 6 种青黛粉末中靛蓝和靛玉红质量分数

Table 1 Mass fraction of indigo and indirubin in six *Indigo Naturalis* powders

样品	靛蓝/%	靛玉红/%	样品	靛蓝/%	靛玉红/%
A	3.320	0.120	D	1.668	0.012
B	2.597	0.030	E	1.463	0.008
C	1.861	0.018	F	0.112	0.006

2.2 不同有机物含量的青黛粉末的表面性质、结构性质的对比

2.2.1 接触角测定 接触角是表征润湿性的宏观指标, 是固体表面化学成分与水分、空气的相互作用的结果, 接触角越小则亲水性越好。测定有机物含量呈梯度的 6 种青黛粉末的接触角。测定前利用 TR-D8 多功能压片机将粉体压制成片, 每片 0.3 g, 直径 12 mm, 硬度为 (60±3) N。测定时, 选择片剂的下表面作为测试面 (下表面较上表面平整度更好), 分别以去离子水、丙三醇、甲醇为探测液, 每次探测液体积为 60 μL, 速率为 0.3 μL/s。每种粉体的片剂测 5 次, 记录 40 s 后水滴在片剂表面的接触角, 接触角的测定结果见表 2。由表 2 可知, 除甲

表 2 不同有机物含量的青黛粉末的接触角测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Contact angle of *Indigo Naturalis* with different organic content ($\bar{x} \pm s, n=3$)

探测液	样品	接触角/(°)
去离子水	A	53.560±1.146
	B	51.140±1.009
	C	45.820±1.677
	D	44.100±1.579
	E	41.620±1.448
	F	34.840±1.749
丙三醇	A	48.820±1.091
	B	41.560±1.513
	C	41.300±1.166
	D	37.460±0.739
	E	34.680±1.955
	F	30.460±1.373
甲醇	A	0
	B	
	C	
	D	
	E	

醇外, 以去离子水和丙三醇为探测液所测得的接触角随青黛中有机物含量的减少呈明显降低的趋势。接触角越小说明液体越容易在固体表面铺张, 即亲水性越好。由此可见, 有机物含量越低的青黛粉末亲水性越好。

2.2.2 表面自由能及其极性分量、非极性分量测定 表面自由能的测定以上述接触角测定方法结合 Young 方程及 Owens-Wendt-Kaelble 法进行。采用多种已知表面自由能 (surface free energy, γ_L)、极性分量 (polarity component, γ_L^P) 和非极性分量 (non-polarity component, γ_L^d) 的探测液的固体表面润湿, 并测定它们与固体表面形成的接触角 (θ), 以 $\gamma_L(1+\cos\theta)/2(\gamma_L^d)^{1/2}$ 对 $(\gamma_L^P/\gamma_L^d)^{1/2}$ 作图, 应得一条直线, 由直线的斜率可计算出固体表面自由能的极性分量 (γ_S^P), 而从直线的截距可计算出固体表面自由能的非极性分量 (γ_S^d), 两者相加得到固体表面自由能 (γ_S)^[12]。本实验采用去离子水、甲醇和丙三醇为探测液, 三者的 γ_L^P 、 γ_L^d 及其 γ_L 见表 3。

将表 3 中 3 种探测液的 γ_L^P 、 γ_L^d 和 γ_L 以及 3 种探测液在 6 种青黛粉末表面的接触角 θ 代入式中, 用 $\gamma_L(1+\cos\theta)/2(\gamma_L^d)^{1/2}$ 对 $(\gamma_L^P/\gamma_L^d)^{1/2}$ 作散点图, 拟合线性方程并计算, 斜率和截距分别对应表示各样品

γ_s^p 和 γ_s^d , 将两者相加得到 γ_s , 结果见表 4。从表 4 中可以看出, 有机物含量越低的青黛粉末 γ_s 越大, 提取 5 次的青黛粉末较青黛原粉的 γ_s 增大 33.78%。其中 γ_s^d 变化不大, γ_s^p 依次增大, 青黛的润湿性能也随之增加, 这与接触角的测量结果相符。

表 3 探测液的 γ_L^p 、 γ_L^d 及 γ_L

Table 3 γ_L^p , γ_L^d , and γ_L of probe fluid

探测液	$\gamma_L^p/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$	$\gamma_L^d/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$	$\gamma_L/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$
去离子水	51.0	21.8	72.8
丙三醇	30.0	34.0	64.0
甲醇	0	22.5	22.5

表 4 不同有机物含量的青黛的 γ_s 及其分量测定结果

Table 4 Determination of γ_s and its components of *Indigo Naturalis* with different organic content

样品	$\gamma_s^p/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$	$\gamma_s^d/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$	$\gamma_s/(\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2})$
A	24.880	21.643	46.523
B	26.946	22.433	49.379
C	30.408	21.682	52.090
D	31.757	21.994	53.751
E	33.488	22.032	55.520
F	38.701	23.539	62.240

2.2.3 粒度测定 采用马尔文粒径测定仪干法测定粒度, 样品测定时间 12 s, 背景时间 8 s, 普通模式, 采样信号强度 0.5~6.0; 分散进样控制: 空气压力 200 kPa; 依上述条件建立标准操作测量程序 (SOP)。实验结果见表 5, 可见 $d_{0.1}$ [$d_{0.1}$ 即粒度分布数达到 10% 时所对应的粒径, 它的物理意义是粒径小于 (或大于) 它的颗粒占 10%, $d_{0.5}$ 及 $d_{0.9}$ 以此

表 5 6 种青黛粉末的粒度测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Particle size determination of six *Indigo Naturalis* powders ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	$d_{0.1}/\text{nm}$	$d_{0.5}/\text{nm}$	$d_{0.9}/\text{nm}$
A	1.829 ± 0.894	9.808 ± 0.253	35.094 ± 0.544
B	1.227 ± 0.646	6.354 ± 0.352	10.881 ± 0.485
C	1.577 ± 0.364	6.890 ± 0.573	64.078 ± 0.375
D	1.567 ± 0.538	6.141 ± 0.326	22.926 ± 0.746
E	1.579 ± 0.375	7.117 ± 0.216	59.063 ± 0.363
F	1.176 ± 0.286	6.986 ± 0.462	11.977 ± 0.668

类推] 与 $d_{0.5}$ 之间不存在明显差异, $d_{0.9}$ 差异较大, 这可能与有机物含量减少, 粉末之间斥力降低, 导致粉末易聚集出现大颗粒有关。

2.2.4 外观形态观测 分别取 6 种青黛粉末各少许于离子溅射装置中, 镀金后扫描电镜观察外观形态特征, 观察 6 种饮片的表面形态差异。其外观形貌见图 1, 可见提取前青黛呈若干球状凸起, 表面富有小颗粒, 随着提取次数的增加, 表面的小颗粒逐渐脱离, 暴露出无机物, 故青黛粉末的表面形态愈加平整, 从一定程度上反映 6 种青黛粉末有机物含量具有差异。

2.2.5 表面元素分析 利用能谱仪的 Mapping 模式对 6 种青黛粉末选定区域进行面扫描 (有效面积为 80 mm^2 , 采集计数 $> 200\,000 \text{ cps}$, 典型分辨率 MnKa 125 eV), 获得 N、Ca 以及 Si 元素面分布图像, 分别表征含氮有机物、碳酸钙及二氧化硅, 结果见图 2。由图 2 可知, 随着提取次数的增加, N 元素的含量依次减少, Ca 元素和 Si 元素的含量变化不大,

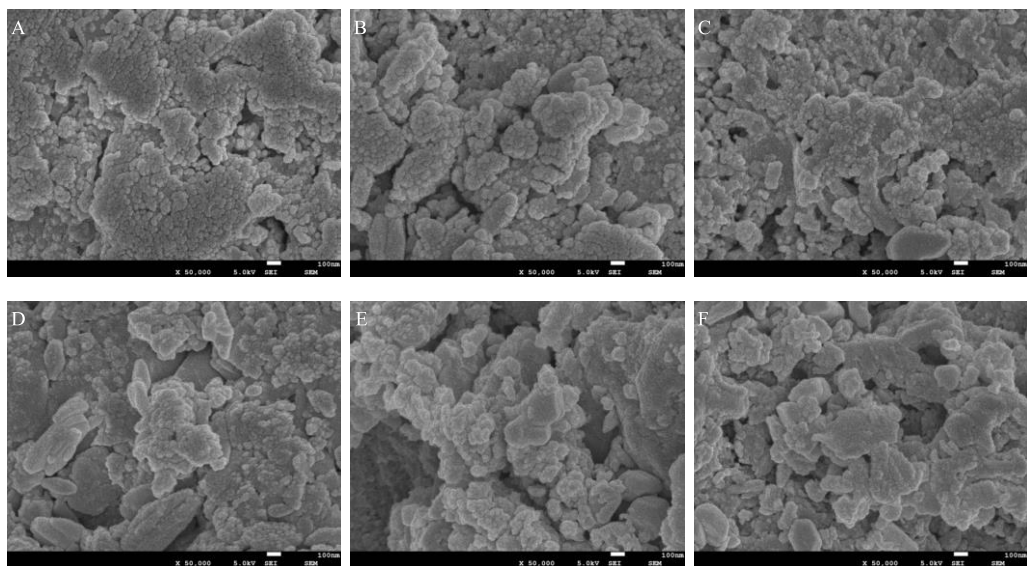


图 1 6 种青黛粉末的电镜扫描图

Fig. 1 Scanning electron microscope of six *Indigo Naturalis* powders

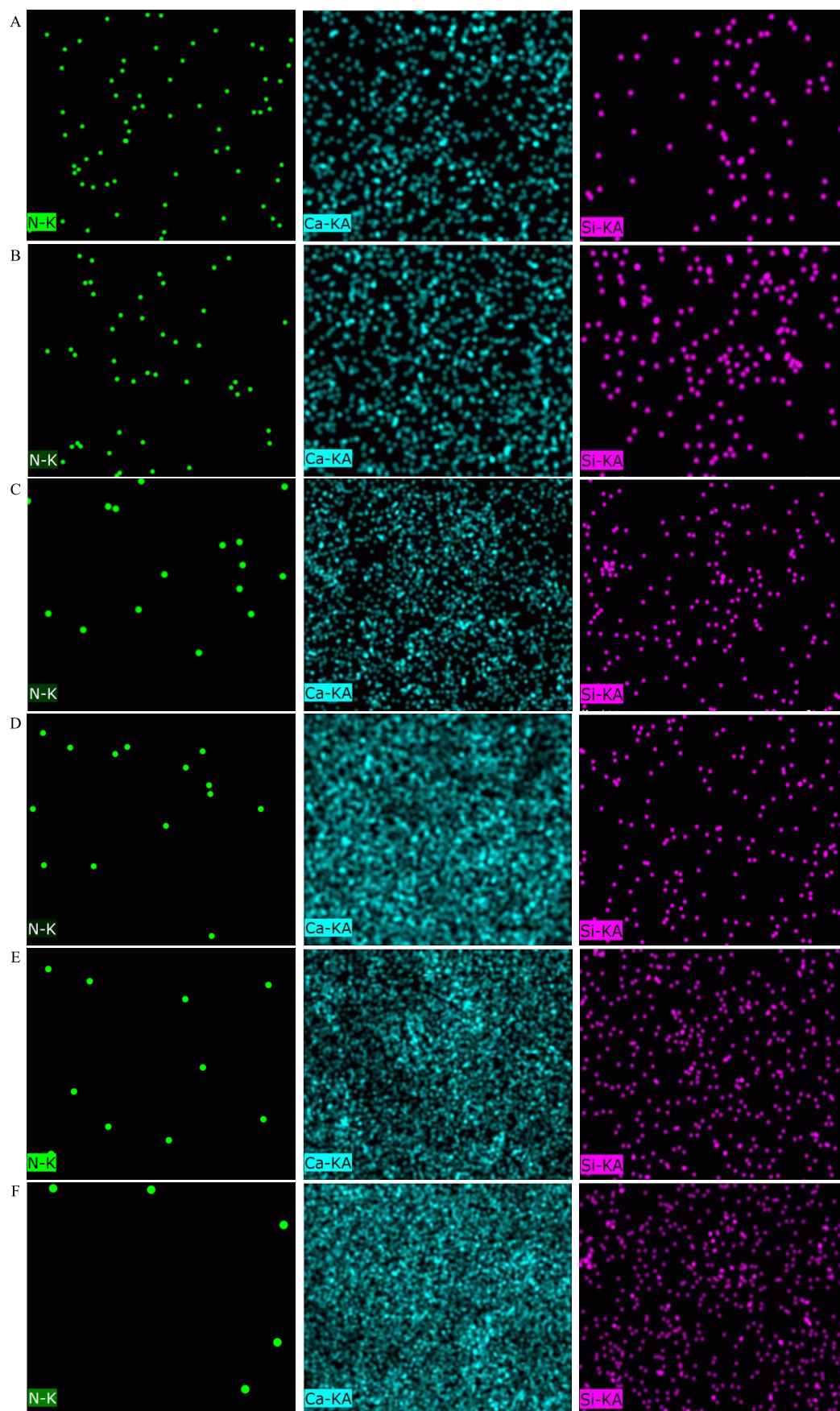


图 2 6 种青黛粉末的元素分析结果
Fig. 2 Elemental analysis of six *Indigo Naturalis* powders

略呈增大趋势。N 元素的含量可反映青黛表面有机物的含量(靛蓝和靛玉红均含氮元素),故提取次数越多,青黛有机物含量越低。

2.2.6 红外光谱测定 分别取上述 6 种青黛粉末各约 2.0 mg,分别加入干燥的光谱纯 KBr 约 150 mg,在玛瑙研钵中混合研磨至颜色一致,压片。用 FTIR-650 傅里叶红外光谱测定仪测定 6 种青黛粉末,所得红外光谱图见图 3。从红外光谱可以看到,6 种青

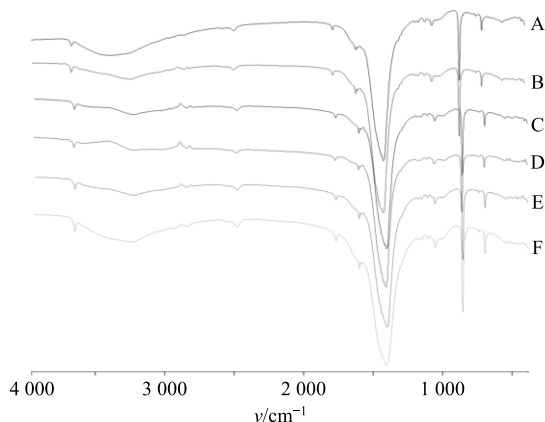


图 3 6 种青黛粉末的红外扫描图

Fig. 3 Infrared scanning charts of six *Indigo Naturalis* powders

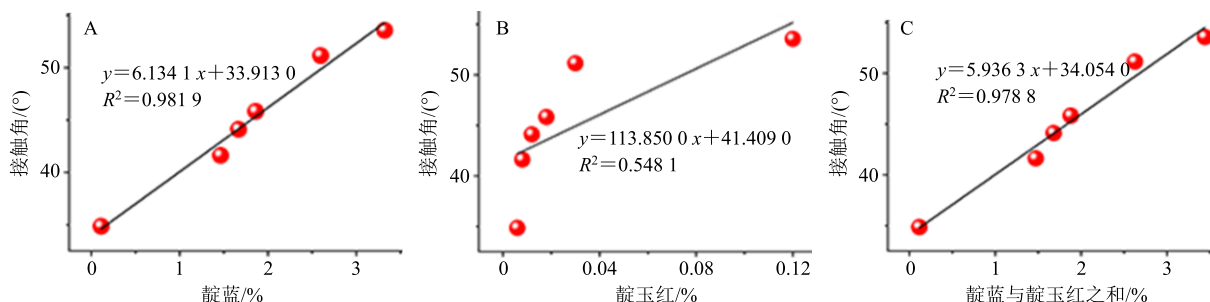


图 4 靛蓝含量 (A)、靛玉红含量 (B)、靛蓝与靛玉红含量之和 (C) 与接触角的相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis between indigo content (A), indirubin content (B), sum of indigo and indirubin content (C), and contact angle

存在分子间氢键,非极性高,表面自由能非极性分量高,对水的亲和性差,其大量吸附于 CaCO_3 表面,使得青黛呈现出“体轻质松”的物理性状,易漂浮于液面,不易润湿,难以进入水中。

青黛相对于其他中药饮片,具有植物来源多样和加工炮制工艺复杂且多以经验为准等特点,质量问题突出。石岩等^[17]收集了来自于 26 个省级地区的 76 批青黛样品进行了样品的抽样以及质量分析,研究结果发现在青黛的加工精制过程中,存在石灰去除不彻底的情况,导致青黛中混有大量石灰,使其呈强碱性。石灰味辛性温,对消化道有刺激作用,

黛粉末的峰形基本一致,在 1424、874、712 cm^{-1} 附近均有明显的特征峰,6 种青黛粉末的化学成分未发生明显变化。

2.3 相关性分析

使用 SPSS 22.0 软件分别研究靛蓝含量、靛玉红含量、靛蓝与靛玉红含量之和与接触角(以去离子水为接触液)的相关性,分别计算回归方程和相关系数,结果见图 4。靛蓝、靛玉红、靛蓝与靛玉红之和与接触角的相关性系数分别为 0.9819、0.5481、0.9788。可见靛蓝以及靛蓝与靛玉红之和与接触角具有较高的相关性。

3 结论与讨论

青黛中有机物与无机物复杂地结合在一起,共同影响着青黛的润湿性。在青黛的生产炮制过程中,石灰 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 与浸泡液中的 CO_3^{2-} 反应生成不溶于水的 CaCO_3 晶核,为靛蓝、靛玉红等提供沉降附着的载体;靛蓝、靛玉红等有机物在 CaCO_3 表面的沉积阻碍了 CaCO_3 晶核的增大,形成了细小的青黛微观结构。 CaCO_3 比重虽大,但由于靛蓝、靛玉红等物质的沉积,中断了 CaCO_3 晶核的长大,使其体积很小,靛蓝和靛玉红是结构对称的平面分子,且均

而青黛性味寒凉,两者性味相反,且石灰混入青黛中徒增重量,影响剂量准确性,无疑会对青黛的疗效产生较大影响。青黛的质量控制一直是青黛行业亟待解决的重要问题。研究发现有机物含量越高的青黛润湿性越差,这表明传统用法以体轻质松作为青黛优质评价手段具有一定的科学依据,可考虑将润湿性纳入青黛质量评价体系,本实验所采用的表面性质分析方法也为开发新的基于表面性质分析的质控方法提供了新思路。

本实验通过接触角和表面自由能及其分量的数据得知有机物含量越低的青黛粉末亲水性越好。且

粒度、表面形貌及表面元素、红外光谱等指标结果提示这 6 种不同有机物含量的青黛粉末上述性质未呈现明显差异, 并采用相关分析法发现青黛有机物含量与润湿性具有较高的相关性, 依照上述实验结果确证改善青黛润湿性的关键对象在于青黛的有机物部分。鉴于青黛特殊的物质组成, 本实验采用成分“敲出法”对不同有机物含量的青黛粉末进行亲水性以及相关物理性质的研究, 在前期大量预试验的基础上以靛蓝及靛玉红含量为指标评价并筛选甲醇、乙醇、醋酸乙酯、四氢呋喃、丙酮和 DMF 等有机溶剂对青黛中靛蓝靛玉红的提取效果, 最终选择提取效果最优的 DMF 做为提取溶媒。

影响物质润湿性的因素除成分外亦与结构有关, 课题组曾探究通过超微粉碎使青黛微观上呈现更多的碳酸钙微晶断面从而改善青黛润湿性, 但其效果并不明显。而采用乙醇作为改性剂与靛蓝、靛玉红等有机物产生分子间作用力可显著改善青黛润湿性^[12-13], 本实验结果亦支持上述乙醇改性原理。可见就青黛而言, 主要是成分而非结构在影响其润湿性。探索青黛成分与润湿性的规律, 为调控改变青黛表面润湿性提供了科学依据, 为提高青黛临床应用效能奠定了基础。

参考文献

- [1] Chiang Y R, Li A, Leu Y L, *et al.* An *in vitro* study of the antimicrobial effects of *Indigo Naturalis* prepared from *Strobilanthes formosanus* Moore [J]. *Molecules*, 2013, 18(11): 14381-14396.
- [2] 周金辉, 严俊松, 程良斌. 黛矾散对 α -奈异硫氰酸脂诱导的大鼠肝内胆汁淤积的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(1): 32-33.
- [3] Man Y, Wang Y X, Zhu S Y, *et al.* Indirubin inhibits ATP-induced phagocytosis attenuation, ROS production and cell death of macrophages [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(1): 45-50.
- [4] Kim S H, Choi S J, Kim Y C, *et al.* Anti-tumor activity of noble indirubin derivatives in human solid tumor models *in vitro* [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(6): 915-922.
- [5] Hsieh W L, Lin Y K, Tsai C N, *et al.* Indirubin, an acting component of *Indigo Naturalis*, inhibits EGFR activation and EGF-induced CDC25B gene expression in epidermal keratinocytes [J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 67(2): 140-146.
- [6] Lin Y K. *Indigo Naturalis* oil extract drops in the treatment of moderate to severe nail psoriasis: A small case series [J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(5): 627-629.
- [7] Han R. Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China [J]. *Stem Cells*, 1994, 12(1): 53-63.
- [8] 陈 智, 杨 明, 许润春, 等. 青黛无机组成研究 [J]. *化学研究与应用*, 2005, 17(1): 115-116.
- [9] 王 艳. 青黛的化学成分及其结构特征的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [10] 闵志强, 叶英杰, 张廷模, 等. 青黛不宜入汤剂的考证 [J]. *四川中医*, 2010, 28(1): 52-53.
- [11] 张定堃, 林俊芝, 韩 丽, 等. 基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征 [J]. *中草药*, 2013, 44(24): 3457-3464.
- [12] 秦春风, 韩 丽, 张定堃, 等. 超微粉碎与粉体改性对青黛饮片润湿性及表面自由能的影响 [J]. *中成药*, 2013, 35(11): 2475-2479.
- [13] 王 鑫, 刘剑云, 张定堃, 等. 青黛饮片亲水性改性工艺的优选研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(3): 401-406.
- [14] 张定堃, 林俊芝, 刘剑云, 等. 粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理 [J]. *药学报*, 2013, 48(7): 1148-1155.
- [15] 刘泽玉, 苏柘僮, 杨 明, 等. 青黛炮制过程中靛蓝定向生成的工艺设计与优化 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 56-60.
- [16] 刘泽玉, 苏柘僮, 高亚男, 等. HPLC 法同时测定青黛有效成分靛蓝和靛玉红的含量 [J]. *中国药师*, 2010, 13(3): 324-326.
- [17] 石 岩, 魏 锋, 马双成. 关于青黛来源、制法及质量问题的探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 608-613.