

## 【综述】

## 中药注射剂质量控制研究进展

褚延斌<sup>1,2</sup>, 苏小琴<sup>2,3</sup>, 李德坤<sup>2,3</sup>, 周大铮<sup>2,3</sup>, 余伯阳<sup>1</sup>, 鞠爱春<sup>2,3\*</sup>

1. 中国药科大学, 江苏 南京 210009
2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300402
3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300402

**摘要:** 中药注射剂作为中药现代化的重要代表, 已成为中医药产业不可或缺的一部分。中药注射剂质量控制研究决定其安全性与有效性。针对中药注射剂成分复杂、药效物质基础不明确等问题, 利用高效液相色谱法、气相色谱法等对其内在成分进行定量, 从单一指标到多指标, 结合指纹图谱、模式识别、谱效关系、质量标志物(Q-marker)的研究也取得很大的进展。从多指标定量测定、指纹图谱以及谱效关系和 Q-marker 等方面, 对近年来中药注射剂质量控制研究成果进行综述。

**关键词:** 中药注射剂; 质量控制; 一测多评; 指纹图谱; 模式识别; 谱效关系; 质量标志物

**中图分类号:** R282.710.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2018)03-0345-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.001

## Progress on quality control of Traditional Chinese Medicine Injections

CHU Yanbin<sup>1,2</sup>, SU Xiaoqin<sup>2,3</sup>, LI Dekun<sup>2,3</sup>, ZHOU Dazheng<sup>2,3</sup>, YU Boyang<sup>1</sup>, JU Aichun<sup>2,3</sup>

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China
2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300402, China
3. Tianjin Enterprise Key Laboratory of Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300402, China

**Abstract:** As an important representative of modern Chinese medicine, traditional Chinese medicine injections (TCMI) have become an indispensable part of the Chinese medicine industry. The quality standard researches of TCMI determine the safety and effectiveness of TCMI. In view of the complex ingredients of TCMI and unclear pharmacological material basis, modern pharmacy researches have made a lot of remarkable progress on the determination of intrinsic components by high performance liquid chromatography, gas chromatography and so on; From single-index to multi-index, combined with fingerprints, pattern recognition, spectrum-effect relationships, and quality markers, which bring new hope for the development of TCMI industry. In this paper, the progress on quality control of TCMI was summarized in aspect of the quantitative determination of multi-index, fingerprint spectrum, spectrum-effect relationship, Q-marker etc.

**Key words:** Traditional Chinese medicine injections (TCMI); quality control; quantitative analysis of multi-components with a single-marker (QAMS); fingerprints; pattern recognition; spectrum-effect relationship; quality markers

中药注射剂系指中药饮片在提取纯化后, 制成的可注入机体的溶液、乳状液及临用前配制为溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂<sup>[1]</sup>, 是中药发展过程中产生的一种新剂型, 在危急重症治疗领域发挥了传统中药剂型不可替代的作用, 许多品种成为急诊的基本药物。在 2017 年 2 月 23 日发布的《2017 医保

药品目录》中, 收录了西药注射剂 611 种、中药注射剂 49 种, 说明注射剂在防病治病中有重要作用。自 1941 年第一支中药注射剂——柴胡注射剂问世以来, 目前我国已上市中药注射剂 134 个, 涉及批准文号 923 个, 生产企业 216 家<sup>[2]</sup>。

与其他中成药产业一样, 中药注射剂产业也普

收稿日期: 2017-10-03

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402202)

第一作者: 褚延斌, 男, 硕士在读, 研究方向为中药质量控制。Tel: 15822990248 E-mail: chuybin@163.com

\*通信作者: 鞠爱春(1973—), 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

遍存在着核心竞争力不足,质量参差不齐,以及管理不到位等实际问题。目前,国家食品药品监督管理局开展的中药注射剂安全性再评价工作具有重大的社会意义,相信在探索和实践的基础上,通过未来的不断积累,一套成熟的质量控制方法将逐渐形成,为中药注射剂的健康发展创造良好的契机。

近年来,随着科学技术的发展,现代技术手段与方法已经取得了许多成果,高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、质谱(MS)等方法及各种方法的联用也被广泛应用于中药注射剂质量标准的研究中。本文从多指标定量测定、指纹图谱以及谱效关系和质量标志物(Q-marker)等方面,对近几年中药注射剂质量控制研究成果进行综述,以期对中药注射剂的质量标准提升研究提供参考。

### 1 基于多指标定量测定的中药注射剂质量控制

中药因其组成成分的多样性、作用机制的复杂性、成分间交互作用的非线性等,决定了其与单一成分化学药物的质量控制模式存在着本质区别。选择单一成分或少数几个成分进行控制,难以准确反映中药的质量。根据中医理论,中药及中药复方药效的发挥是各药味多种组分共同作用的结果,它们量的多少及比例关系会影响中药疗效。因此,要控制中药及其复方制剂的质量,应选择多个有效成分(指标),特别是与功效相关的化学成分,进行定量测定,这对于中药及中药复方的全面质量控制具有重要的意义。

#### 1.1 一测多评法在中药注射剂质量控制中的应用

基于中药有效成分多为一类或几类同系物组成,同类成分间可能存在内在关系和规律性。2006年,王智民课题组<sup>[3]</sup>首次提出了一测多评法(QAMS),即利用中药有效成分内在的函数关系和比例关系,采用只测定一个成分(对照品廉价或易得),同时获得多个成分(对照品难以得到或难供应)同步测定的计算结果,该研究思路首次在本通药材中皂苷成分的含有量测定中得到验证。近年来,QAMS相关研究论文逐年增长,从2006年提出至今已发表论文几百篇,随着行业内科技界、产业界和监督机构等学者的共同努力,针对该评价模式建立过程中涉及的关键问题进行深入研究和细致的探索,逐步拓展了QAMS的应用范围和适用领域<sup>[4]</sup>。

何欢等<sup>[5]</sup>首次将一测多评法应用于中药注射剂的质量控制中,以牻牛儿酮为参照物,建立莪术油

及其注射液中该成分与其他5种成分(莪术二酮、莪术醇、莪术烯、呋喃二烯及 $\beta$ -榄香烯)的相对校正因子,并利用相对校正因子计算莪术二酮、莪术醇、莪术烯、呋喃二烯及 $\beta$ -榄香烯的含量,同时对一测多评的计算值与外标法实测值进行比较,并对4种不同品牌相同尺寸相同填料的色谱柱、不同柱温、不同液相色谱仪进行考察,结果表明计算值与外标实测值之间无显著性差异,符合中药多指标质量评价模式的要求。

李安平等<sup>[6]</sup>以原儿茶醛为内标物,建立了丹参素钠、原儿茶酸、香草酸、阿魏酸、迷迭香酸、丹酚酸B与原儿茶醛间的相对校正因子,分别采用外标法和一测多评法测定丹参注射液中7个水溶性成分的含量,结果表明,外标法和一测多评法测定结果无显著差异,验证了一测多评法的合理性、可行性和可重复性。张亚非等<sup>[7]</sup>以绿原酸、异绿原酸A和栀子苷为内标物,建立绿原酸与新绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸间的相对校正因子,异绿原酸A与异绿原酸B、异绿原酸C间的相对校正因子,栀子苷与断氧化马钱子苷间的相对校正因子,计算热毒宁注射液中9种成分的含量,并与外标法测定结果进行比较,结果一测多评法的计算结果与外标法的实测结果无显著性差异,再验证结果也无显著性差异,表明一测多评法可用于热毒宁注射液的质量控制。

赵雯等<sup>[8]</sup>以人参皂苷Rg<sub>1</sub>作内标物,计算人参皂苷Re、Rf、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd的相对校正因子。利用相对校正因子,计算参麦注射液中各成分的含量。比较一测多评法与外标法测定结果的差异,以验证一测多评法的适用性。结果各成分相对校正因子重现性良好。人参皂苷Re、Rf、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd按一测多评方法与外标法测定结果无显著差异。一测多评法可以作为一种简便准确的质量评价模式用于参麦注射液多种人参皂苷类成分的含量测定。

张方等<sup>[9]</sup>以芦丁为内标物,建立芦丁与水仙苷、槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基(1-2)- $\alpha$ -L-鼠李糖苷、山奈酚-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基(1-2)- $\alpha$ -L-鼠李糖苷、槲皮素-3-O-[2-O-(1-O)-对香豆酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基]- $\alpha$ -L-鼠李糖苷、山奈酚-3-O-[2-O-(6-O)-对香豆酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基]- $\alpha$ -L-鼠李糖苷间的相对校正因子,分别采用一测多评法与外标法测定舒血宁注射液6种黄酮类成分的含量,结果显示在一定的线性范围内,一测多评法的计算值与外标法的实测值之间无显著性差

异,一测多评法可以作为一种简便准确的质量评价模式用于舒血宁注射液多种成分的定量测定。

任德飞等<sup>[10]</sup>以菊苣酸为内标物,测定菊苣酸与单咖啡酰基酒石酸、绿原酸、咖啡酸的相对校正因子,进而计算苦碟子注射液中4种有机酸的含量,并将一测多评法的计算结果与外标法实测值用相对误差进行评价,结果采用一测多评法对苦碟子注射液中有机酸类成分含量计算结果与外标法无显著差异,相对误差小于5%。因此,所建立的一测多评法可用于苦碟子注射液中有机酸类成分含量测定。

此外,许多学者也将“一测多评”法应用于血塞通注射液<sup>[11]</sup>、脉络宁注射液<sup>[12]</sup>、肿节风注射液<sup>[13]</sup>、清开灵注射液<sup>[14]</sup>、香丹注射液<sup>[15]</sup>、舒血宁注射液<sup>[16-17]</sup>、葛根素注射液<sup>[18]</sup>等中药注射剂的质量控制研究中,实现了在对照品缺乏的情况下,进行中药注射剂多成分定量和多指标质量控制,显著降低了检测成本,提高了工作效率。

## 1.2 色谱法在中药注射剂质量控制中的应用

### 1.2.1 气相色谱(GC)法

GC法是一种以气体为流动相的分析方法,具有高效快速、高选择性、高灵敏度、样品用量少、方法稳定性好、检测器种类多等特点,但其要求样品必须能够气化,因而适用于中药挥发性成分的研究。

醒脑静注射液由人工麝香、郁金、天然冰片、栀子4味中药组成,具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效。方颖等<sup>[19]</sup>采用GC法对醒脑静注射液中4种成分进行了测定,结果显示麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑能在同一色谱条件下获得分离,分别在0.005 016~0.250 8  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999 8$ )、0.051 2~2.56  $\mu\text{g}$  ( $r=0.9997$ )、0.005~0.25  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999 7$ )、0.001 016~0.050 8  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999 7$ )范围内呈良好的线性关系,平均加样回收率分别为101.6% (RSD=1.64%)、99.91% (RSD=1.58%)、101.6% (RSD=1.10%)、97.49% (RSD=1.67%),符合要求。麝香酮是人工麝香的主要成分,具有扩张冠状动脉及增加冠脉血流量的作用;天然冰片中含有右旋龙脑及樟脑,郁金中含有樟脑及异龙脑,龙脑具有发汗、兴奋、镇痉、驱虫等作用,樟脑具有通关窍、利滞气、辟秽浊、杀虫止痒、消肿止痛等作用,均与此方功能主治相符。同时测定上述多种有效成分,可更好地保证醒脑静注射液的质量。

刘明颖等<sup>[20]</sup>采用GC法对复方麝香注射液中异

龙脑、龙脑、L-薄荷醇、 $\alpha$ -细辛脑、百秋李醇和麝香酮6种成分进行了测定。结果复方麝香注射液中6种成分色谱分离较好,精密度、重复性及稳定性RSD均小于5.0%,加样回收率在96.7%~102.3%。彭敏等<sup>[21]</sup>采用GC-MS法对复方麝香注射液中麝香酮、 $\beta$ -细辛醚、百秋李醇、龙脑和薄荷脑5个主要有效成分进行了定量分析。复方麝香注射液由人工麝香、广藿香、石菖蒲、郁金、冰片和薄荷脑制成,组方药材均含有大量的挥发性成分,其中人工麝香主要成分麝香酮具有心肌细胞保护作用;冰片主要成分异龙脑和龙脑具有提高血脑屏障通透性和双向调节神经系统的作用,薄荷脑具有促渗和解痉作用;广藿香主要成分百秋里醇具有抗抑郁和抗炎作用;石菖蒲主要成分细辛脑具有抗细胞凋亡和减轻自噬现象的作用;郁金具有活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄的功效。同时测定这些与功效相关的有效成分,能够改善原有质量标准以麝香酮为单一控制指标的缺陷,也能够更加全面地对复方麝香注射液进行质量控制。

### 1.2.2 高效液相色谱法(HPLC)

HPLC因其具有分离效能高、分析速度快、灵敏度高、色谱柱可以反复使用、流动相选择范围宽、流出组容易收集、适用范围广和安全的优点,成为中药研究的最重要的分析方法。近年来,由于各种分析柱、高选择性和高灵敏度的检测器和复杂的商品化仪器联用系统的出现,HPLC已被广泛应用于生物碱、皂苷、黄酮、蒽醌、香豆素等各种中药有效成分的测定。

苦碟子注射液是以抱茎苦蕒菜单味药材为原料提取精制而成的静脉注射液,具有活血止痛、清热祛瘀的作用。实验研究表明苦碟子注射液化学成分比较复杂,而与其临床疗效相关的主要活性成分为核苷类和黄酮类成分。马思萌等<sup>[22]</sup>建立HPLC-DAD法同时测定苦碟子注射液中7种黄酮类成分(木犀草素-7-O-龙胆二糖苷、木犀草素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、木犀草素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸苷、芹菜素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、芹菜素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸苷、木犀草素、芹菜素)的含量。结果7种待测成分的分度、线性关系良好,加样回收率为99.0%~101.5%,均符合含量测定要求。并对8批苦碟子注射液进行含量测定,结果表明各黄酮含量在0.1579~103.4 mg/L。黄酮类成分具有明显扩张冠脉及降低冠脉血管阻力的作用,与苦碟子注射液功能主治相符,同时测定这些成分的含

量, 可以进一步保障该品种的疗效。

陈秋竹等<sup>[23]</sup>采用 Alltech GRACE prevail carbohydrate ES 色谱柱, 建立了注射用双黄连(冻干)中果糖、葡萄糖、蔗糖和肌醇含量测定的 HPLC-ELSD 法。结果显示果糖、葡萄糖、蔗糖和肌醇进样量分别在 0.530~3.975  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999\ 6$ )、0.626~4.695  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999\ 9$ )、0.722~5.415  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999\ 7$ )、0.208~1.560  $\mu\text{g}$  ( $r=0.999\ 5$ ) 范围内, 质量对数与峰面积对数呈良好的线性关系; 平均加样回收率分别为 100.0%、97.1%、98.5%、96.1%, RSD 值分别为 2.8%、3.0%、3.4%、3.7%。该方法可同时测定注射用双黄连(冻干)中 4 种糖类成分的含量, 分离度好, 快速、简便, 重现性好, 可用于双黄连注射剂中糖类成分的含量测定。

注射用丹参多酚酸是基于传统中药丹参发展而来的一种冻干粉针剂, 主要有效成分为丹参多酚酸, 包括丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D、丹酚酸 A 和丹酚酸 E 等, 具有活血通经的功效。2015 版《中国药典》仅以丹酚酸 B 与迷迭香酸作为丹参总酚酸提取物的定量指标, 难以体现和保障丹参总酚酸的内在质量。徐静瑶等<sup>[24]</sup>采用 HPLC 法分别测定了注射用丹参多酚酸中 6 种水溶性成分(迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 和丹参素钠、原儿茶醛、丹酚酸 D) 的量, 并对 3 批注射用丹参多酚酸进行含量测定。结果 6 种成分在实验浓度范围内, 峰面积线性关系良好 ( $r \geq 0.999\ 3$ )。重复性、精密度、稳定性、加样回收率结果均符合《中国药典》的规定, 6 种成分的总含量约占 67.4%。同时测定这些成分的含量, 可以进一步保障该品种的质量和疗效。

**1.2.3 超高效液相色谱法(UPLC)** UPLC 采用 1.8  $\mu\text{m}$  的小粒径作为色谱柱填料, 极大地提高了分离效率、分析灵敏度, 缩短了分析时间, 能够弥补 HPLC 法的不足, 被越来越多地应用于中药注射剂的质量控制研究中。

胆木注射液是由胆木单味药材开发研制而成的中药注射剂, 临床常用于治疗上呼吸道感染、支气管炎、急性扁桃体炎及咽喉炎等症。其主要成分为生物碱和酚酸类化合物。酚酸类化合物被证实具有良好抗氧化、抗炎、抗微生物等生物活性, 很可能是胆木注射液发挥临床疗效的重要药效组分。朱粉霞等<sup>[25]</sup>采用 UPLC-PDA 法同时测定胆木注射液中原儿茶酸、新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸的量。

结果原儿茶酸、新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸分别在 3.984~159.400、1.440~57.600、1.204~48.160、1.056~42.240  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内具有良好的线性关系; 平均回收率分别 98.66%、96.76%、101.1%、103.6%, RSD 分别为 1.74%、3.57%、2.40%、2.67%。4 批胆木注射液样品中的绿原酸类化合物测定结果差异较大。对这些成分的同时测定, 能更全面地为其质量标准的制定提供理论依据。

痛安注射液由青风藤、白屈菜、汉桃叶 3 味常用中药材精制而成, 白屈菜与青风藤中主要含有生物碱类成分; 汉桃叶中主要活性成分为有机酸。临床上主要用于放化疗或非放化疗的肺癌、肝癌、胃癌等肿瘤属血瘀引发的癌性中度疼痛。尚婵等<sup>[26]</sup>利用 UPLC-MS/MS 建立了同时测定痛安注射液中丁香脂素、*N*-反式阿魏酰酪胺、白屈菜红碱、青藤碱、黄连碱、血根碱、白屈菜碱、木兰花碱、别隐品碱、原阿片碱、杜鹃素、次罂粟碱、二氢血根碱共 13 个有效成分的定性定量检测方法, 用于痛安注射液的质量控制。结果所测上述 13 个待测成分在测定的质量浓度范围内均具有良好的线性关系 ( $r > 0.999\ 0$ ); 加样回收率在 95.70%~104.8%, RSD 值均小于 1.9%, 10 个批次样品中上述 13 种成分的质量浓度依次为 0.021 2~0.029 0, 0.001 7~0.002 3, 0.000 9~0.001 3, 5.952~6.205 2, 0.195 4~0.240 5, 0.002 0~0.002 9, 0.693~0.798 2, 0.069 3~0.078 2, 0.089 29~0.102 9, 0.386 5~0.420 1, 0.014 3~0.015 9, 0.755 3~0.842 1, 0.008 2~0.011 2 g/L。同时测定上述 13 个有效成分的含量, 可以全面地控制痛安注射液的质量。

## 2 基于多指标定量测定结合指纹图谱

中药注射剂具有高效、速效等优点, 颇具开拓国际市场的潜在优势。但中药注射剂疗效和质量不稳定, 已成为制约其走向国际市场的主要原因。经过二十几年发展的中药指纹图谱在中药质量的综合评价和控制方面迈进了一大步, 已由最初的在方法和技术方面的基础研究, 开始逐渐进入到中药质量控制和评价的实际应用中。指纹图谱是基于对中药物质群整体作用的认识, 借助于波谱和色谱等技术获得中药化学成分的光谱或色谱图, 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, 具有信息量大、特征性强、整体性和模糊性等特点<sup>[27]</sup>。中药指纹图谱能较全面地反映中药所含化学成分的相对关系, 体现了中药成分的复杂性和

相关性,与中医药的传统理论相适应,能真正对中药内在质量进行有效表征、综合评价和全面控制。

刘永利等<sup>[28]</sup>利用GC法建立复方麝香注射液的特征图谱,得到6个共有特征峰,且10批样品与对照图谱相似度在0.91以上;并同时测定了薄荷脑、冰片、百秋李醇、麝香酮、 $\alpha$ -细辛脑5种主要成分的含量,这5种成分在各自范围内线性关系良好, $r$ 均为0.9999,回收率在95.1%~102.6%,RSD值均小于3.0%。特征图谱结合多成分含量测定能较好地体现复方麝香注射液的整体质量状况。

消癌平注射液为通关藤经过水提醇沉提取过程制得的单味多组分制剂,具有清热解毒、化痰软坚的功效。消癌平注射液中含有甾体皂苷、生物碱、有机酸、多糖、树脂及色素等化学成分,其中甾体皂苷为主要的抗肿瘤活性成分。龚晓斌等<sup>[29]</sup>采用HPLC-ELSD法建立了消癌平注射液的指纹图谱,得到13个共有峰,且11批样品相似度均大于0.94;并同时测定了消癌平注射液中 tenacissoside H、17 $\beta$ -tenacigenin B、tenacigenin B、tenacigenin A、tenacigenoside A、marsdenoside I、tenacissoside F这7种甾体成分的含量,7种甾体成分在标准曲线范围内均呈现良好的线性关系( $r>0.999$ ),精密度、重复性和准确度均符合要求。测定结果表明,7种甾体成分在各批次中含量差异较大。采用指纹图谱联合多成分含量测定分析方法,对7种甾体有效成分进行含量测定,操作简便、特征性强,能够较全面地表征活性成分的含量差异,为改进和提高消癌平注射液的质量控制提供了科学依据。

热毒宁注射液由金银花、青蒿、栀子组成,具有清热、疏风、解毒功效,其主要含有有机酸类和环烯醚萜类化合物。采用多指标成分测定结合指纹图谱,可以从定性和定量的角度全面反映热毒宁注射液中的主要化学成分,提高热毒宁注射液质量控制水平。吴莎等<sup>[30]</sup>采用UPLC法建立了热毒宁注射液的指纹图谱,得到14个共有峰,共有峰峰面积之和占总峰面积的95%以上,且45批样品相似度均大于0.99,还同时测定了新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸B、异绿原酸A、异绿原酸C、山栀苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷和断氧化马钱子苷共11种有效成分含量,结果显示这11个被测组分达到基线分离;在线性范围内具有良好的线性关系( $r>0.999$ );平均回收率为97.36%~103.5%,RSD值均小于2.3%。

丹红注射液是由中药丹参、红花通过现代工艺精制而成的中药复方制剂,具有活血化瘀、通脉舒络的功效。丹参中主要含丹参素、原儿茶酸、咖啡酸、迷迭香酸及丹酚酸A、B、D等酚酸类化合物及丹参酮等脂溶性化合物,酚酸类化合物均具有抗心肌缺血与缺氧作用,是治疗冠心病的主要活性成分。红花的化学成分主要为黄酮类化合物,其具有抗心肌缺血、抑制血小板聚集、抗氧化等作用。汪悦等<sup>[31]</sup>采用HPLC-UV-MS法建立了丹红注射液多元指纹图谱,并对其中9种主要药效成分进行定量分析。结果该多元指纹图谱较全面地体现了制剂中2味处方药材丹参与红花的化学信息,11批制剂指纹图谱相似度均在0.988以上。5-羟甲基糠醛、丹参素钠、原儿茶酸、香豆酸、丹酚酸D、迷迭香酸、丹酚酸B、丹酚酸A、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷9种成分在各自质量浓度范围内呈良好线性关系( $r>0.9990$ );9种化合物的平均加样回收率分别为(99.0 $\pm$ 1.4)%、(102.0 $\pm$ 1.7)%、(99.3 $\pm$ 1.6)%、(97.6 $\pm$ 1.6)%、(100.0 $\pm$ 1.8)%、(97.9 $\pm$ 1.6)%、(100.5 $\pm$ 4.4)%、(100.6 $\pm$ 2.0)%、(106.0 $\pm$ 4.7)%。测定的11批制剂中9种成分总量在2.61~3.06 mg/mL。多元指纹图谱结合定量测定能更全面地反映丹红注射液的质量,可用于制剂的质量控制。

### 3 基于指纹图谱结合化学模式识别

由于中药及复方制剂是通过内部各种化学成分间协同作用发挥药效作用的,仅以其中个别或几个“有效成分”作为质量评价标准,很难准确对中药质量进行整体评价<sup>[32]</sup>。中药指纹图谱是一种综合的、可量化的手段,潜藏着大量反映中药及其复方内在化学物质信息的数据和变量,对其识别、挖掘和评价尤为关键。但目前所采用的相似度评价,不能立体、多维地对中药及其制剂的质量进行整体分析。化学模式识别是基于化学测量数据,从复杂的数据中最大限度的提取信息,进一步揭示物质的隐含性质。采用不同的模式识别,可有效获取中药指纹图谱蕴含的数据和变量,能实现中药多维信息的综合分析,该技术已广泛应用于中药材及中成药的质量控制研究中<sup>[33,34]</sup>。

姚卫峰等<sup>[35]</sup>采用HPLC法建立了板蓝根注射液的指纹图谱,采用不对称最小二乘平滑和COW法分别校正基线和保留时间,直接对由各个色谱信号轮廓组成的全谱数据矩阵进行相似度评价、主成分分析和谱系聚类分析。结果,从所有样品的色谱信

号叠加图可知, A 公司和 C 公司样品的相关系数相近, 所处范围基本重叠, 而 B 公司的样本差距较大。主成分得分图和谱系聚类图将 A、B、C 3 组样品完全分离, 各自聚为一类, 并检查出 B 组样品中的异常样本。此法可用于识别不同厂家的板蓝根注射液和检出异常样本, 为板蓝根注射液质量控制提供参考依据。

刘颖等<sup>[36]</sup>采用 HPLC 法建立了苦碟子注射液的指纹图谱, 确定了 14 批苦碟子注射液指纹图谱的 15 个共有峰, 采用对照品和 HPLC-DAD-ESI-IT-MS 法明确鉴定了其中 14 个共有峰的化学成分。同时采用指纹图谱相似度评价结合化学模式识别法对不同生产厂家 14 批苦碟子注射液的质量进行评价。结果 14 批样品图谱与对照图谱比较, 相似度均大于 0.94。主成分分析与聚类分析均可将不同生产厂家的苦碟子注射液很好地分为两类, 且分类结果一致。指纹图谱相似度评价与化学模式识别法相互补充, 可有助于苦碟子注射液的整体质量控制。

Lu 等<sup>[37]</sup>采用 HPLC 建立了参麦注射液的指纹图谱, 共确定 16 个共有峰, 指认了其中 6 个色谱峰。采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统结合聚类分析和主成分分析对 30 批来自不同生产厂家的样品进行质量评价, 结果 30 批样品指纹图谱与对照指纹图谱相似度均大于 0.929。聚类分析与主成分分析均可将不同生产厂家的参麦注射液很好地分为 3 类, 且分类结果一致。

将指纹图谱与化学模式识别技术结合, 建立中药指纹图谱化学模式识别系统, 为不同厂家、不同批次中药注射剂的质量控制和一致性评价提供了一种简单、有效的手段, 对于中药现代化战略具有重要意义。

#### 4 基于谱效关系的质量控制

中药指纹图谱能较为全面地反映中药及其制剂中所含化学成分的种类与数量, 进而对药品质量进行整体描述和评价。然而其所体现的化学成分是否为药效成分? 与药效的相关程度如何? 目前都不明确。因此, 单纯利用指纹图谱来评价中药质量还存在一定的局限性。在此基础上, 李戎等<sup>[38]</sup>提出了“中药谱效学”学说, 是以中医药理论、中药指纹图谱为基础, 以效应体学为主要内容, 应用生物信息学方法, 建立中药指纹图谱与中药质量疗效内在关系的一门学科。它将中药质量与其药效真正结合起来, 有助于阐明中药作用机理, 使中药质量控

制更具有针对性<sup>[39]</sup>。该方法自提出以来, 得到了较好地发展。

近年来, 国内外学者探索建立了谱效关系的研究模式, 研究过程包括采用适合的分析方法构建中药指纹图谱, 并对指纹图谱中的成分进行分析; 建立适合的药效评价模型, 获取药理学数据; 采用数据处理技术将指纹图谱数据和药理学数据进行关联、分析<sup>[39]</sup>, 结合中医药专业知识, 建立有意义的谱-效关系, 进而揭示中药的药效物质, 建立中药的药效指纹图谱。

张磊等<sup>[40]</sup>建立了黄芪注射液的 HPLC 指纹图谱, 采用偏最小二乘法 (PLS) 研究了所建立的黄芪注射液指纹图谱与清除 DPPH 自由基作用的谱效关系, 结果表明黄芪注射液指纹图谱的 14 个共有峰中 1、3、5、7、8、9、10、11、12、13 和 14 号色谱峰与半数清除浓度 ( $IC_{50}$ ) 呈正相关, 其中 1、9、10、12、13 和 14 号峰对自由基清除作用起主导作用, 2、4 和 6 号色谱峰与  $IC_{50}$  呈负相关。

卢红梅等<sup>[41]</sup>利用 GC 和 GC-MS 技术建立了鱼腥草注射液的指纹图谱, 在此基础上对鱼腥草注射液的抗炎药效进行研究, 最后将指纹图谱采用基于欧式距离和均连法的层级聚类分析 (HCA) 方法进行聚类, 认为在鱼腥草注射液众多的化学成分中, 很有可能只是部分物质决定了药效作用, 有些非药效组分可能因其本身的存在或通过具有药效作用的组分反应降低了药效成分的浓度和作用, 从而降低了其整体疗效。这一结论也为建立更加科学合理的鱼腥草注射液指纹图谱提供了理论依据。

尹永芹等<sup>[42]</sup>采用 HPLC 法建立了香丹注射液不同极性萃取部位及萃取部位组合的指纹图谱, 结合香丹注射液不同萃取部位及萃取部位的组合对急性心肌缺血模型大鼠不同时间点 II 导联心电图 T 波变化情况, 运用神经网络分析香丹注射液中抗心肌缺血的主要有效成分。结果香丹注射液中的丹酚酸 A 和丹酚酸 D 对 T 波抬高的抑制作用随着质量分数的提高而增强, 其余成分对 T 波抬高均具有促进作用。因此, 香丹注射液抗心肌缺血的主要有效成分为丹酚酸 A 和丹酚酸 D。

苏春萌等<sup>[43]</sup>建立了柴胡注射液的 HPLC 指纹图谱, 采用主成分法提取主成分, 依托主成分相关系数矩阵, 分析柴胡注射液指纹图谱与解热作用的谱-效关系。结果指纹图谱共得到 39 个共有峰, 主成分分析法提取出 4 个主成分, 其中第 1 主成分提示 12

号峰所代表的有效成分可能与6~13 h的降温效果有关;第2主成分提示第26号峰代表的有效成分可能与0.5~5 h的降温效果有关;第3主成分提示第34、35、39号峰可能由能产生相似效应的有效成分引起的;第4主成分提示第14号峰与31号峰可能存在某种共性。

Wang等<sup>[44]</sup>在参芪扶正注射液原有配方的基础上,采用高速逆流色谱(HSCCC)分别制备4个不同部位,通过正交实验设计法重新组成药量配比不同的9个样品,并对9个样品进行了化学指纹图谱和免疫活性药理实验研究。最后通过灰色关联分析(GRA)、多元线性回归分析(MLRA)和主成分分析(PCA)探讨了参芪扶正注射液化学指纹图谱与增强免疫活性的相关性,揭示了参芪扶正注射液增强免疫活性的有效成分。

借助统计建模的方法对中药注射剂的谱效关系进行初步分析,对寻找药效物质基础,阐明作用机理具有一定的帮助,也为有效成分的定性及定量控制提供了一定的依据。

## 5 基于质量标志物的质量控制

刘昌孝院士<sup>[45]</sup>首次提出中药质量标志物(Q-marker)的概念,指出中药Q-marker是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。自提出“中药质量标志物”这一新概念后,国内知名的专家、学者也提出了一些研究思路和方法<sup>[46]</sup>。目前该研究方法已在中药材延胡索<sup>[47]</sup>、吴茱萸<sup>[48]</sup>、益母草和赶黄草<sup>[49]</sup>及中成药元胡止痛滴丸<sup>[50]</sup>、清热灵颗粒<sup>[51]</sup>、双黄连制剂<sup>[52]</sup>中得到了应用,其研究内容主要包括药效物质基础研究、化学成分专属性研究、化学结构和生物活性研究、可测性研究、指纹图谱研究等。

杨静等<sup>[53]</sup>以丹红注射液为例,从化学物质基础、质量标志物、质控方法3个层次,阐述了中药注射液质量标志物辨析策略。首先采用定量核磁共振技术、UPLC-UV、火焰原子吸收分光光度法分别对丹红注射液中氨基酸、单糖、小分子有机酸,酚酸、核苷、黄酮,钠、钾离子进行了分析;其次以胞苷、尿苷、腺苷、苯丙氨酸、5-羟甲基糠醛、丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛、羟基红花黄色素A、紫丁香苷、咖啡酸、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B、

丹酚酸A、丹酚酸C为候选化合物,从3个方面(活性、含量、稳定性)、5个维度(抗氧化活性、抗血小板活性、含量、高温稳定性、强光稳定性)进一步构建“蛛网模式”图综合辨析丹红注射液的质量标志物,确定丹参素、原儿茶醛、丹酚酸B、丹酚酸A、原儿茶酸、迷迭香酸等成分是丹红注射液优选的质量标志物;最后在获得丹红注射液质量标志物的基础上,建立以DPPH自由基清除活性评价中药注射液的药理活性,以指标成分或质量标志物测定成分的含量,构建“指标成分测定-活性评价相结合的双标准质量控制研究”,再结合“指纹图谱研究”实现对丹红注射液的整体质量控制。

## 6 结语

中药注射剂是治病救人的需要,是中药现代化、科学化的产物。1941年“柴胡注射液”的研制成功,标志着中药注射剂的诞生。中药注射剂经历了从无到有、逐渐发展,由不被认知到广泛应用于临床的过程。目前我国已上市中药注射剂134个,涉及批准文号923个,生产企业216家<sup>[2]</sup>。随着现代制药技术的发展,临床应用越来越广泛。然而,强药效常与高风险并存,中药注射用药比口服给药风险增加。中药注射剂安全性问题十分复杂,涉及研发、生产、贮运、使用等各个环节。如何在充分发挥中药注射剂自身优势的前提下减少不良反应的发生,事关整个中医药现代化进程。

近年来,随着中药现代化进程的加快,带动了中药质量控制研究从初级向更深层次迈进。借助现代分析技术对中药进行系统化的研究,建立了一系列具有中药特点的质量控制方法,如一测多评法、中药指纹图谱、谱效关系、中药质量标志物等,尽管这些方法目前还不够成熟,但只要深入研究下去,将有广阔的应用前景。《中国药典》2015年版一部与2010年版一部相比较,重点加强了中药质量的整体控制,特征图谱与指纹图谱的应用有大幅度增加,特别是中药材标准中首次收入特征图谱,中成药标准中特征图谱引入了对照药材随行对照技术及与多成分含量测定相结合的整体控制模式,使中药质量可控性明显增强<sup>[54]</sup>。

基于中药有效成分间可能存在内在关系和规律性,提出的一测多评法(QAMS),实现了用一个对照品同步测定中药中多个成分的含量,也实现了单一成分控制向多成分控制的转变,可谓一举两得。随着指纹图谱技术在中药及其复方质量控制领

域更加深入的应用,基于化学计量学和计算机科学的模式识别将为中药指纹图谱的评价发挥不可替代的作用。应该注意的是,当选用了合适的模式识别进行指纹图谱评价时,在不改变原始数据和变量本质特征及其内在规律的前提下,必须认真、准确地选择合适的标准化方法进行前处理。有理由相信,随着科学技术的发展及化学、药理学、代谢组学、计算机科学等多门学科的交叉融合与促进,模式识别必将为中药质量控制研究带来新的生机。谱效学研究不仅可以使指纹图谱中化学成分体现出相应的药效,而且还能阐明指纹图谱特征与药效的相互关系,确定相应的药效物质基础,从而使构建的药效指纹图谱更有针对性的控制中药质量,但目前中药注射剂还是以化学评价为主,缺乏生物评价。关于这方面的工作还需广大科研工作者深入的研究。质量标志物的提出,为中药质量控制提出了新要求,同时也带来了新的思路,所建立的思维模式和研究方法着眼于生产全过程的物质基础的特有性、差异性、动态变化和质量的传递性、溯源性,有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系。

#### 参考文献

- [1] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 197.
- [2] 孙世光. 中国已上市中药注射剂品种分析报告 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(5): 369-374.
- [3] 王智民, 高慧敏, 付雪涛, 等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1925-1928.
- [4] 王智民, 钱忠直, 张启伟, 等. 一测多评法建立的技术指南 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 656-658.
- [5] 何欢, 马双成, 张启明. HPLC 替代对照品法同时测定莪术油及其注射液中6种成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(11): 1892-1899.
- [6] 李安平, 杨锡, 丁永辉. 一测多评 HPLC 法测定丹参注射液中7个水溶性成分含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1534-1540.
- [7] 张亚非, 王雪, 毕宇安. 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.
- [8] 赵雯, 龚千锋, 许妍. 一测多评法在参麦注射液7个成分检测中的应用 [J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(2): 100-102, 105.
- [9] 张方, 郜红利. 一测多评法同时测定舒血宁注射液中6种黄酮类成分 [J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1652-1656.
- [10] 任德飞, 孙立丽, 任晓亮. 一测多评法测定苦碟子注射液中4种有机酸类成分含量 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 362-367.
- [11] 李冀, 项峥, 窦德强. 一测多评法测定几种人参产品中人参皂苷的含量 [J]. 人参研究, 2012, 24(4): 2-7.
- [12] 朱粉霞, 张亚丽, 汪晶. 一测多评法测定金银花复方制剂中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2666-2671.
- [13] 吴铁荣, 罗跃华, 许妍. 一测多评法在肿节风注射液6个成分检测中的应用研究 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(11): 1893-1898.
- [14] 张倩, 张加余, 董鲁艳. 一测多评法测定清开灵注射液中的绿原酸类成分 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 768-772.
- [15] 张静娇, 刘俊有, 季雪. 一测多评法测定香丹注射液中丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸B含量 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 50-53.
- [16] 穆箫吟, 刘莉. 一测多评法同时测定舒血宁注射液中4种内酯含量 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 169-173.
- [17] 陈晶晶, 周媛, 黄晓蕾. 基于一测多评的舒血宁注射液定量测定方法研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1890-1896.
- [18] 陈蕊, 陈民辉, 蔡梅. HPLC 校正因子法同时测定葛根素及其各种注射剂中的5种有关物质 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1744-1750.
- [19] 方颖, 赵希贤, 赵鸣舒. 气相色谱法同时测定醒脑静注射液中麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 96-99.
- [20] 刘明颖, 谢媛媛, 刘军锋. GC 法测定复方麝香注射液中6种挥发性成分 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 749-752.
- [21] 彭敏, 邓楠, 刘文. GC-MS 法同时测定复方麝香注射液中麝香酮、 $\beta$ -细辛醚、百秋李醇、龙脑、薄荷脑 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(5): 855-858.
- [22] 马思萌, 刘睿, 任晓亮. HPLC-DAD 同时测定苦碟子注射液中7种黄酮类成分含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 63-66.
- [23] 陈秋竹, 林瑞超. HPLC-ELSD 法同时测定注射用双黄连中4种糖类成分 [J]. 中国药事, 2014, 28(4): 384-387.
- [24] 徐静瑶, 刘小琳, 佟玲. 高效液相色谱法测定注射用丹参多酚酸中6种水溶性成分的含量 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [25] 朱粉霞, 贾晓斌, 李秀峰. UPLC 法同时测定胆木注射液中原儿茶酸、新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 571-573.
- [26] 尚婵, 李孟璇, 李海波. LC-MS/MS 同时测定痛安注射液中13个成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2017,

- 42(10): 1901-1907.
- [27] 李 强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [28] 刘永利, 袁 浩, 李冬梅. 复方麝香注射液特征图谱及5种主要成分的含量测定 [J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2036-2038.
- [29] 龚晓斌, 曾庆花, 张 凤. 消癌平注射液 HPLC 指纹图谱及7种甾体有效成分的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 68-72.
- [30] 吴 莎, 王 雪, 吴亚男. UPLC 用于热毒宁注射液中11种成分测定及其指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4804-4810.
- [31] 汪 悦, 邵 青, 瞿海斌. 丹红注射液多元指纹图谱及多成分定量分析研究 [J]. 中草药, 2014, 45(4): 490-497.
- [32] 梁逸曾, 易伦朝, 黄 熙. 中药分析新思路及其质量控制 [J]. 分析测试学报, 2014, 33(2): 119-126.
- [33] 刘 江, 陈兴福, 邹元锋. 基于中药指纹图谱多维信息的化学模式识别研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(8): 1081-1088.
- [34] 徐 彤, 黄萌萌, 刘丽芳. 安宫牛黄丸 HPLC 指纹图谱及其多成分化学模式分析 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2448-2454.
- [35] 姚卫峰, 陈 蓉, 孙毓庆. 基于数据预处理的板蓝根注射液指纹图谱模式识别 [J]. 计算机与应用化学, 2008, 20(3): 337-341.
- [36] 刘 颖, 王 青, 王 放. 苦碟子注射液 HPLC 指纹图谱与化学模式识别分析 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(24): 2097-2101.
- [37] Lu X F, Bi K S, Zhao X, et al. Authentication and distinction of Shenmai injection with HPLC fingerprint analysis assisted by pattern recognition techniques [J]. J Pharm Anal, 2012, 2(5): 327-333.
- [38] 李 戎, 闫智勇, 李文军, 等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002, 21(2): 62.
- [39] 秦昆明, 郑礼娟, 沈保家. 谱效关系在中药研究中的应用及相关思考 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 26-31.
- [40] 张 磊, 聂 磊, 王唯红. 黄芪注射液色谱指纹图谱与抗氧化作用的相关分析 [J]. 中药材, 2009, 32(11): 1757-1760.
- [41] 卢红梅, 梁逸曾, 钱 频. 鱼腥草注射液质量控制中的谱效学初步探讨 [J]. 药学学报, 2005, 19(12): 93-96.
- [42] 尹永芹, 朱俊访, 沈志滨. 神经网络分析香丹注射液抗心肌缺血有效成分的谱效相关性研究 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1284-1287.
- [43] 苏春萌, 唐嘉熙, 罗 阳. 柴胡注射液解热作用的谱-效关系研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1340-1343.
- [44] Wang J X, Tong X, Li P B, et al. Bioactive components on immuno-enhancement effects in the traditional Chinese medicine Shenqi Fuzheng Injection based on relevance analysis between chemical HPLC fingerprints and in vivo biological effects [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 405-415.
- [45] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. Chin Herb Med, 2017, 9(1): 3-13.
- [46] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2017, 7(4): 439-446.
- [47] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-Marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [48] 王 亮, 窦立雯, 郭 威, 等. 基于中药传统用法的毒性 Q-Marker 发现: 以吴茱萸为例 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1159-1166.
- [49] 熊 亮, 彭 成. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的基本条件研究益母草和赶黄草 Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [50] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [51] 周秀娟, 李燕芳, 陈 莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 67-74.
- [52] 王琼琚, 谢伟容, 邵艳妮, 等. 基于 Q-Marker 成分定性与定量的双黄连制剂质量评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 36-46.
- [53] 杨 静, 江振作, 柴 欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究——丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [54] 祝 明, 陈碧莲, 石上梅. 中药指纹图谱技术在中国药典 2015 年版一部中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(5): 611-614.