

一测多评法测定小柴胡颗粒中7种成分

刘傲雪, 徐彤彤, 颜 昱, 吴清云, 周丹丹*, 沙祿炜*

鉴甄检测技术(上海)有限公司, 上海 200131

摘要: 目的 建立一测多评法同时测定小柴胡颗粒中黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、柴胡皂苷_{B₂}、柴胡皂苷_{B₁}的含量。方法 建立高效液相色谱(HPLC)法检测小柴胡颗粒中黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、柴胡皂苷_{B₂}、柴胡皂苷_{B₁}的含量, 色谱柱为Waters XBridge C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 3.5 μm), 流动相为甲醇(A)-0.1%磷酸溶液(B), 梯度洗脱, 体积流量0.8 mL/min, 检测波长254 nm, 柱温35 °C, 进样量10 μL, 并进行专属性、线性关系、重复性、精密度、加样回收率等方法学验证; 以黄芩苷为内参物, 建立其与汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷_{B₂}和柴胡皂苷_{B₁}的相对校正因子, 并进行含量测定。采用外标法测定15批小柴胡颗粒中的7个指标性成分对一测多评法的准确性进行验证。**结果** 建立的HPLC方法学验证结果符合要求; 以黄芩苷为内参物, 汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷_{B₂}、柴胡皂苷_{B₁}相对于黄芩苷的相对校正因子分别为0.78、0.52、0.57、1.80、0.82、1.08。一测多评法所测结果与外标法无显著性差异。**结论** 该方法简单、可靠、耐用性良好, 可用于小柴胡颗粒的质量控制。

关键词: 小柴胡颗粒; 一测多评; 高效液相色谱法; 黄芩苷; 汉黄芩苷; 黄芩素; 汉黄芩素; 甘草酸; 柴胡皂苷_{B₂}; 柴胡皂苷_{B₁}

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)11-2217-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.011

Study on determination of seven components in Xiaochaihu Granules by QAMS

LIU Aoxue, XU Tongtong, YAN Yu, WU Qingyun, ZHOU Dandan, SHA Yiwei

GenChim Testing (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200131, China

Abstract: Objective To establish a quantitative analysis of multi-components by single-marker (QAMS) method for the simultaneous determination of baicalin, wogonoside, baicalein, wogonin, glycyrrhizic acid, saikoside B₂, saikoside B₁ in Xiaochaihu Granules. **Methods** A HPLC method was established for the determination of baicalin, wogonin, baicalein, wogonin, glycyrrhizic acid, saikosaponin B₂ and saikosaponin B₁ in Xiaochaihu granules. The chromatographic column was waters XBridge C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 3.5 μm), The mobile phase was methanol (A) - 0.1% phosphoric acid solution (B). The flow rate was 0.8 mL/min, the detection wavelength was 254 nm, the column temperature was 35 °C, and the injection volume was 10 μL. The relative correction factors of wogonoside, baicalein, wogonin, ammonium glycyrrhetate, saikosaponin B₂ and saikosaponin B₁ were calculated by using baicalin as an internal reference substance in this study. In order to validate the accuracy, 15 batches of Xiaochaihu Granules were determined and compared by both QAMS and external standard method (ESM). **Results** The validation results met the requirements. Using baicalin as the internal reference substance, the relative correction factors of wogonoside, baicalein, wogonin, ammonium glycyrrhetate, saikosaponin B₂ and saikosaponin B₁ were 0.78, 0.52, 0.57, 1.80, 0.82, 1.08, respectively. There was no significant difference between QAMS and ESM. **Conclusion** The simple, reliable and robust QAMS can be used for the quality control of Xiaochaihu Granules.

Key words: Xiaochaihu Granules; QAMS; HPLC; baicalin; wogonoside; baicalein; wogonin; glycyrrhizic acid; saikoside B₂; saikoside B₁

小柴胡颗粒源自经典名方小柴胡汤,由柴胡、黄芩、党参、甘草、半夏、生姜、大枣7味中药组成,具

有解表散热,舒肝和胃之功效,现代临床医学研究表明其具有解热、抗炎、抗过敏、保肝等功效^[1-3]。小

收稿日期: 2020-04-29

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1707300)

第一作者: 刘傲雪,女,硕士,研究方向为中药物质基础及质量标准。E-mail: axljiayoula@163.com

*通信作者: 周丹丹,女,博士,研究方向为药物分析及质量控制。E-mail: zhoudandan@genchim.com

沙祿炜,男,副主任中药师,研究方向为中药分析和质量控制。E-mail: shayiwei@genchim.com

柴胡颗粒在对抗新型冠状病毒肺炎疫情中也发挥了重要的作用^[4-5]。

《中国药典》2015年版一部中小柴胡颗粒项下仅对黄芩苷进行测定,已有文献报道的多成分含量测定方法均存在一定的局限性,例如:选择的指标性成分不够全面^[6-9];受仪器设备的制约,如薄层扫描法^[7]、毛细管电泳法^[8]、液质联用技术^[9]而无法实现日常的分析检验;方法耗时过长及分离度不佳^[10]等。中药复方成分复杂多样,多组分的定量控制才能更好地体现其整体性和系统性。一测多评法(QAMS)^[11-14]通过采用1个易得的对照品实现中药多成分的定量研究,已逐渐被业内学者认可,不仅适用于同类型化合物的质量控制^[15],亦适用于不同种类化合物质量共同控制^[16-18]。本研究建立以黄芩苷为内参物的QAMS法,同时测定小柴胡颗粒中7个指标成分(黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、柴胡皂苷 B_2 和柴胡皂苷 B_1)。该方法简单、可靠、耐用性良好,可全面控制小柴胡颗粒的质量,为其质量提升提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Waters Alliance e2695型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Waters公司);Thermo Ultimate 3000型高效液相色谱仪(美国Thermo Fisher公司);MS204TS/02型和XSE105DU型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);P300H型超声波清洗器(德国Elma Schmidbauer GmbH公司);Master Touch-DUVF型超纯水制备仪(上海和泰仪器有限公司);色谱柱:Waters Xbridge C_{18} (150 mm \times 4.6 mm, 3.5 μ m)和Thermo Hypersil GOLD (150 mm \times 4.6 mm, 3 μ m)。

1.2 试剂及主要试剂

黄芩苷(批号110715-201821,质量分数95.4%)、汉黄芩苷(批号112002-201702,质量分数98.5%)、黄芩素(批号111595-201808,质量分数97.9%)、汉黄芩素(批号111514-201706,质量分数100.0%)和甘草酸铵(批号110731-201619,质量分数93.0%),购自中国食品药品检定研究院;柴胡皂苷 B_2 (批号58316-41-9,质量分数99.6%),购自上海诗丹德标准技术服务有限公司;柴胡皂苷 B_1 (批号DST190621-009,质量分数98.34%),购自成都德思特生物技术有限公司。15批小柴胡颗粒(批号K90106、K90108、K90116、K90117、K90125、K90141、K90143、K90148、K90150、K90155、K90156、K90157、K90158、K90159、K90162)及各阴

性制剂,由广州白云山光华制药股份有限公司提供。甲醇、磷酸(Fisher,色谱纯),其余试剂为分析纯,超纯水为实验室自制。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Waters XBridge C_{18} 柱(150 mm \times 4.6 mm, 3.5 μ m);流动相为甲醇(A)-0.1%磷酸溶液(B);洗脱程序为0~5 min, 10%A; 5~18 min, 10%~47%A; 18~50 min, 47%~80%A; 50~51 min, 80%~90%A; 51~53 min, 90%A; 53~54 min, 90%~10%A; 54~60 min, 10%A。体积流量为0.8 mL/min;检测波长254 nm;柱温35 $^{\circ}$ C;进样量10 μ L。

2.2 对照品溶液的配制

取各对照品适量,精密称定,加甲醇分别配制成质量浓度为1 mg/mL的对照品储备溶液。精密量取对照品储备溶液适量,用甲醇制成每毫升含黄芩苷100 μ g、汉黄芩苷20 μ g、黄芩素5 μ g、汉黄芩素2 μ g、甘草酸铵12 μ g、柴胡皂苷 B_2 4 μ g和柴胡皂苷 B_1 2 μ g的混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

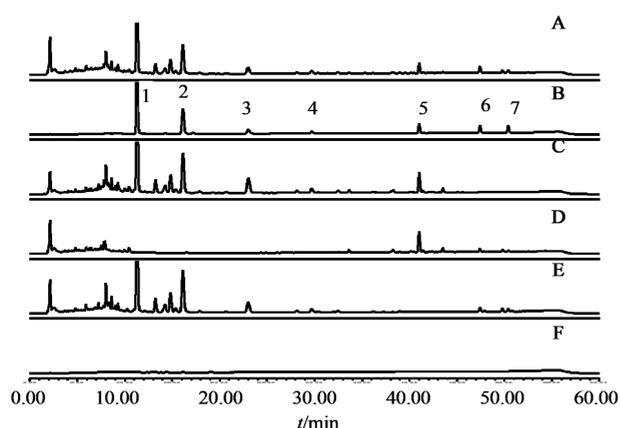
取小柴胡颗粒适量,研细,取约2 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇50 mL,称定质量,超声处理(功率380 W,频率37 kHz)30 min,放冷,再称定质量,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。同法制备各阴性制剂的溶液。(甘草酸含量=甘草酸铵含量/1.0207)。

2.4 方法学验证

按照《中国药典》2015年版四部通则9101药品质量标准分析方法验证指导原则,进行方法学验证。

2.4.1 专属性试验 取空白、对照品溶液、供试品溶液、阴性制剂溶液按“2.1”项下色谱条件进样分析,以混合对照品溶液确定色谱峰归属,见图1。供试品溶液7个指标性化合物与临近色谱峰分离度良好,空白、阴性对照均无干扰。

2.4.2 线性关系试验 取黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷 B_2 和柴胡皂苷 B_1 的对照品储备溶液,分别吸取适量,用甲醇稀释配制成6个系列不同浓度的混合对照品溶液,按“2.1”项条件进样,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程及线性范围,见表1。结果表明,各成分在各线性范围内线性关系良好。



1-黄芩苷; 2-汉黄芩苷; 3-黄芩素; 4-汉黄芩素; 5-甘草酸铵; 6-柴胡皂苷B₂; 7-柴胡皂苷B₁。A-供试品溶液; B-混合对照品; C-柴胡阴性制剂; D-黄芩阴性制剂; E-甘草阴性制剂; F-空白溶剂

1-baicalin; 2-wogonoside; 3-baicalein; 4-wogonin; 5-ammonium glycyrrhetate; 6-saikoside B₂; 7-saikoside B₁. A-test sample; B-mix reference substances; C-test sample without *Radix Bupleuri*; D-test sample without *Radix Scutellariae*; E-test sample without *Radix Glycyrrhizae*; F-blank solution

图1 混合对照品及样品HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances and samples

表1 不同成分的回归方程、相关系数及线性范围

Table 1 Regression equations, correlation coefficients and linear ranges of different components

成分	回归方程	r	范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
黄芩苷	$y = 17\,971x + 1\,106$	0.999 8	9.65~193.09
汉黄芩苷	$y = 23\,045x - 1\,093$	0.999 8	1.99~39.79
黄芩素	$y = 36\,390x - 3\,348$	0.999 8	0.50~10.03
汉黄芩素	$y = 34\,722x - 2\,411$	0.999 6	0.22~4.32
甘草酸铵	$y = 9\,985x + 66$	0.999 8	1.15~22.96
柴胡皂苷B ₂	$y = 22\,156x - 92$	0.999 8	0.41~8.28
柴胡皂苷B ₁	$y = 17\,680x - 440$	0.999 7	0.16~3.13

2.4.3 重复性试验 取小柴胡颗粒(批号K90156),按“2.3”项下,平行制备供试品溶液6份,进样,记录7个指标成分的峰面积并计算其含量。黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁质量分数的RSD分别为0.2%、1.4%、0.2%、0.6%、0.2%、0.3%、0.5%,表明该方法的重复性良好。

2.4.4 系统适用性试验 不同实验员在不同日期、使用不同仪器及不同色谱柱,按照“2.4.3”项下进行试验,以考察该方法的中间精密度。结果显示,黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁质量分数与重复性试验结果的RSD分别为0.6%、0.6%、0.8%、0.4%、0.6%、0.6%、

0.8%,说明该方法精密度良好。

2.4.5 稳定性试验 取小柴胡颗粒(批号K90156),按“2.3”项下,制备供试品溶液,分别在0、2、4、8、12、24、48 h进样,记录各指标性成分的峰面积及计算其质量分数。黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁峰面积的RSD分别为0.3%、1.3%、0.3%、0.6%、0.7%、0.6%、1.0%,表明供试品溶液在48 h内稳定。

2.4.6 加样回收率试验 取已知含量的小柴胡颗粒(批号K90156),研细,约1 g,共6份,精密称定,精密加入一定量的对照品溶液,使其加入量与所取小柴胡颗粒中各指标成分量之比控制在1:1左右。按“2.3”项下制备供试品溶液,进样,测定峰面积,计算回收率。黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁的平均回收率分别为102%、99%、105%、108%、102%、103%、95%,RSD分别为0.4%、0.4%、0.8%、1.4%、0.4%、0.3%、1.1%,表明该方法的准确度良好。

2.5 QAMS质量评价模式的建立

2.5.1 相对校正因子(f_{is})的计算 以黄芩苷为内参物,用浓度与峰面积之比计算校正因子,将待测成分与内参物校正因子之比计算 f_{is} ,计算公式为 $f_{is} = A_i C_i / A_s C_s$,式中 A_s 为内参物峰面积, C_s 为内参物浓度, A_i 为待测成分峰面积, C_i 为待测成分浓度。计算汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸铵、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁的 f_{is} 分别为0.78、0.52、0.57、1.80、0.82、1.08。

2.5.2 f_{is} 的耐用性考察 对不同体积流量、柱温、磷酸浓度、色谱柱和高效液相色谱(HPLC)仪对 f_{is} 的影响进行了考察(表2)。结果表明,各因素对 f_{is} 无显著影响,表明方法可行,因此可采用QAMS法进行含量测定。

2.6 样品测定及验证

为了进一步验证所建立的QAMS法的准确性,本研究采用外标法(ESM)和QAMS法的 f_{is} 对15批次小柴胡颗粒中黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、柴胡皂苷B₂和柴胡皂苷B₁的含量进行测定,并进行比较分析(表3)。结果显示,QAMS法与ESM测定结果的相对误差(RD)小于5%,无显著性差异。

3 讨论

3.1 指标性成分的选择

小柴胡颗粒组方中,柴胡和解少阳,透泄外邪,疏肝解郁为君药。黄芩苦寒清肝胆之热,助柴胡清

表2 不同因素对 f_{is} 的影响
Table 2 Influence of different factors on f_{is}

考察因素		f_{is} (内参物黄芩苷)					
		汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素	甘草酸铵	柴胡皂苷B ₂	柴胡皂苷B ₁
体积流量	0.7 mL·min ⁻¹	0.78	0.51	0.56	1.74	0.80	1.07
	0.8 mL·min ⁻¹	0.78	0.52	0.57	1.80	0.82	1.08
	0.9 mL·min ⁻¹	0.78	0.53	0.52	1.81	0.81	1.07
柱温	30 °C	0.79	0.51	0.53	1.80	0.81	1.05
	35 °C	0.78	0.52	0.57	1.80	0.82	1.08
	40 °C	0.78	0.53	0.54	1.73	0.81	1.05
磷酸浓度	0.05%	0.78	0.52	0.55	1.82	0.79	1.04
	0.10%	0.78	0.52	0.57	1.80	0.82	1.08
色谱柱	Xbridge C ₁₈	0.78	0.52	0.57	1.80	0.82	1.08
	Hypersil GOLD	0.78	0.56	0.53	1.87	0.80	1.06
HPLC 仪	Waters e2695	0.78	0.52	0.57	1.80	0.82	1.08
	Thermo U3000	0.79	0.48	0.54	1.73	0.74	0.96
平均值		0.78	0.52	0.55	1.79	0.81	1.06
RSD%		0.5%	3.5%	3.4%	2.3%	2.8%	3.2%

表3 15批小柴胡颗粒7种指标成分含量测定结果(mg·袋⁻¹)

Table 3 Components determination results of seven index components in fifteen batches of Xiaochaihu Granules(mg·bag⁻¹)

样 品	黄芩苷			汉黄芩苷			黄芩素			汉黄芩素			甘草酸*			柴胡皂苷B ₂			柴胡皂苷B ₁		
	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%	ESM	ESM	QAMS RD%
1	26.47	5.75	5.80	0.4	1.30	1.29	0.4	0.39	0.41	2.5	2.82	2.91	1.6	0.93	0.95	1.1	0.54	0.55	0.9		
2	26.57	5.55	5.59	0.4	1.18	1.16	0.9	0.45	0.47	2.2	2.90	2.99	1.5	0.94	0.95	0.5	0.65	0.65	0.0		
3	25.61	5.42	5.46	0.4	1.09	1.08	0.5	0.37	0.40	3.9	2.60	2.67	1.3	0.92	0.93	0.5	0.57	0.57	0.0		
4	28.08	5.82	5.86	0.3	1.18	1.16	0.9	0.44	0.46	2.2	2.79	2.87	1.4	1.00	1.02	1.0	0.68	0.68	0.0		
5	26.79	5.80	5.84	0.3	1.29	1.27	0.8	0.44	0.47	3.3	2.81	2.89	1.4	0.98	0.99	0.5	0.58	0.58	0.0		
6	26.93	5.87	5.91	0.3	1.39	1.37	0.7	0.40	0.42	2.4	2.63	2.71	1.5	0.90	0.91	0.6	0.53	0.53	0.0		
7	27.20	5.80	5.84	0.3	1.24	1.22	0.8	0.35	0.37	2.8	2.72	2.80	1.4	0.95	0.96	0.5	0.54	0.54	0.0		
8	24.78	5.43	5.47	0.4	1.36	1.34	0.7	0.39	0.41	2.5	2.73	2.81	1.4	0.92	0.93	0.5	0.51	0.51	0.0		
9	26.38	5.46	5.50	0.4	1.19	1.18	0.4	0.41	0.43	2.4	2.75	2.83	1.4	0.95	0.96	0.5	0.59	0.59	0.0		
10	26.71	5.71	5.75	0.3	1.16	1.14	0.9	0.37	0.40	3.9	2.79	2.87	1.4	0.87	0.88	0.6	0.48	0.48	0.0		
11	28.11	5.84	5.88	0.3	1.02	1.01	0.5	0.37	0.39	2.6	3.03	3.12	1.5	0.92	0.94	1.1	0.52	0.52	0.0		
12	28.91	6.10	6.14	0.3	1.07	1.06	0.5	0.36	0.38	2.7	2.90	2.98	1.4	0.88	0.89	0.6	0.50	0.50	0.0		
13	27.60	5.99	6.03	0.3	1.22	1.20	0.8	0.40	0.43	3.6	2.94	3.03	1.5	0.89	0.90	0.6	0.55	0.55	0.0		
14	27.40	6.01	6.05	0.3	1.32	1.30	0.8	0.47	0.49	2.1	2.92	3.01	1.5	0.86	0.88	1.1	0.56	0.56	0.0		
15	23.80	5.57	5.61	0.4	1.41	1.39	0.7	0.48	0.50	2.0	3.04	3.12	1.3	0.90	0.91	0.6	0.58	0.58	0.0		

*甘草酸含量=甘草酸铵含量/1.020 7; 样品批号: 1-K90106、2-K90108、3-K90116、4-K90117、5-K90125、6-K90141、7-K90143、8-K90148、9-K90150、10-K90155、11-K90156、12-K90157、13-K90158、14-K90159、15-K90162)

*Glycyrrhizic acid content = ammonium glycyrrhizinate content/1.020 7; Sample batch numbers: 1-k90106, 2-k90108, 3-k90116, 4-k90117, 5-k90125, 6-k90141, 7-k90143, 8-k90148, 9-k90150, 10-k90155, 11-k90156, 12-k90157, 13-k90158, 14-k90159, 15-k90162

少阳热邪,为臣药。党参、甘草、大枣益气和中,扶正以祛邪外达;姜半夏和胃降逆,共为佐药。甘草调和诸药,兼为使药。为了整体地、全面地评价小柴胡颗粒的质量稳定均一,本研究以君药(柴胡)、

臣药(黄芪)为主,兼顾佐使药(甘草)的原则,选择柴胡皂苷B₂、柴胡皂苷B₁、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸7个指标性成分进行定量研究。《中国药典》2015年版一部小柴胡颗粒品种“含

量测定”项下,以黄芩苷作为指标成分对产品质量进行控制。经实验发现,在选定的7个指标性成分中,黄芩苷含量最高、稳定,对照品价格低廉、易得,因此将其选定为QAMS法的内参物。

3.2 色谱条件的选择

采用PDA检测器在190~400 nm波长范围内对7个指标性成分进行扫描,黄芩苷的最大吸收波长为278 nm,汉黄芩苷为274 nm,黄芩素与汉黄芩素均为276 nm,甘草酸铵和柴胡皂苷 B_2 均为252 nm,柴胡皂苷 B_1 均为254 nm。选择4个不同的检测波长210、254、276、330 nm对小柴胡颗粒供试品溶液的紫外吸收情况进行分析,结果表明,254 nm下目标物响应最好,故选择其作为检测波长。考察了不同的流动相洗脱系统,结果发现使用乙腈-0.1%磷酸时,柴胡皂苷 B_2 处有严重的杂质峰干扰,即使调整洗脱程序,仍干扰较大,分离效果较差。更换成甲醇-水洗脱时,可以解决杂质峰的干扰,分离效果较好。同时比较了甲醇-水、甲醇-0.1%甲酸和甲醇-0.1%磷酸,结果表明甲醇-0.1%磷酸对色谱峰分离效果最佳。

3.3 供试品溶液制备方法的考察

为了尽可能充分提取出小柴胡颗粒中的有效成分,考察了不同提取溶剂(100%、70%、50%甲醇),发现70%甲醇提取充分,各指标性成分响应较高。在此基础上,又比较了提取和回流提取方式,发现2者的提取率无显著性差异。考虑到超声提取的操作便捷,故确定供试品溶液制备方法为70%甲醇超声30 min。

本研究以黄芩苷作为内参物,建立了小柴胡颗粒中黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、柴胡皂苷 B_2 和柴胡皂苷 B_1 7种成分的QAMS法。方法学验证结果表明,本方法稳定、可靠、耐用性良好,且与ESM结果对比,RD小于5%。此外,15批样品的测定结果表明,QAMS法的准确性良好,应用性强,可用于小柴胡颗粒中多成分的定量分析。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2015.
- [2] Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al. Prospective study

of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9) [J]. *Cancer*, 1995, 76(5): 743-749.

- [3] Lee J K, Kim J H, Shin H K. Therapeutic effects of the oriental herbal medicine Sho-saiko-to on liver cirrhosis and carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(9): 825-837.
- [4] 杨倩,孙勤国,江波,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎重症患者的回顾性临床研究[J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2050-2054.
- [5] 张燕. 小柴胡颗粒联合连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2019, 27(24): 34-36.
- [6] 庄延双,蔡皓,刘晓,等. 小柴胡颗粒中5种指标性成分的同时含量测定及其特征图谱研究[J]. *药学学报*, 2012, 47(1): 84-87.
- [7] 潘莉,叶蓓蓓,王伯涛. 小柴胡颗粒中柴胡皂苷含量评价方法研究[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(6): 1007-1011.
- [8] 王嘉林,王斯坦. HPLC-MSMS测定小柴胡颗粒中柴胡皂苷a与柴胡皂苷d[J]. *安徽医药*, 2015, 19(3): 453-456.
- [9] 易润青,宋粉云. 小柴胡颗粒中柴胡皂苷a和柴胡皂苷d的毛细管电泳法测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(1): 47-50.
- [10] 张慧,闫磊,林龙飞,等. HPLC法测定小柴胡颗粒中7种指标成分[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(2): 162-165.
- [11] 张永文. 试谈中药新药质量标准制定的整体思路[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(18): 2185-2189.
- [12] 高慧敏,宋宗华,王智民,等. 适合中药特点的质量评价模式-QAMS研究概述[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(4): 406-416.
- [13] 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): 657-658.
- [14] 梁文仪,袁永兵,陈文静,等. 一测多评法测定不同丹参制剂中4个酚酸成分[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(5): 828-835.
- [15] 郭国栋,郭叶,李刚,等. 一测多评法同时测定蒙药古日古木-13丸中6种成分[J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1542-1547.
- [16] 骆航,李华生,王文渊. 一测多评法同时测定宽中顺气丸中8种成分[J]. *中成药*, 2020, 42(4): 857-862.
- [17] 张文静,王晓燕,李向阳,等. 一测多评法同时测定妇科调经片中7个成分的含量[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(2): 329-336.