

定量核磁共振技术测定注射用丹参多酚酸中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸

李慧玲¹, 单丽红^{2*}

1. 安阳市食品安全监督中心, 河南 安阳 455000

2. 郑州大学 药学院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 建立定量核磁共振技术(qNMR)同时测定注射用丹参多酚酸中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸。方法 通过qNMR测定4种单体酚酸, 脉冲序列^zg30抑制水峰, 谱宽设定8 012.8 Hz, 温度为25 °C, 采样点数为131 072, 采集时间为4.09 s, 弛豫延迟时间为8.26 s, 纵向弛豫时间为1.25 s; 采样次数为16, 接收器增益值为35.6, 数字化分辨率值为18, 空扫次数为4, 发射机频率偏移为 6.0×10^{-6} 。以三氟乙酸-*d*为内标, 根据峰面积比与质量比计算4种单体酚酸的含量。结果 咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸分别选取 9.47×10^{-6} (s, H-7)、 8.02×10^{-6} (s, H-8)、 5.86×10^{-6} (s, H-8)、 12.79×10^{-6} (s, H-8)处的信号为定量峰; 分析物在12 h后稳定性较差, 所有样品在制备后12 h内完成测定; 咖啡酸在 $0.103 \sim 1.625 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 3$), 丹参素在 $2.256 \sim 3.194 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 5$), 原儿茶酸在 $9.699 \sim 13.584 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 8$), 阿魏酸在 $1.566 \sim 2.649 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 6$)均呈良好的线性关系; 加样回收率分别为104.9%、101.5%、104.1%、101.4%, RSD值分别为1.6%、2.1%、2.3%、1.5%; 精密度、准确性、重复性均良好。结论 建立的qNMR可同时测定注射用丹参多酚酸中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸。

关键词: 定量核磁共振法; 注射用丹参多酚酸; 中药注射剂; 质量控制; 咖啡酸; 丹参素; 原儿茶酸; 阿魏酸

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1686-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.009

Determination of caffeic acid, danshensu, protocatechuic acid and ferulic acid in Salviaanolic Acids for Injection by quantitative nuclear magnetic resonance

LI Huiling¹, SHAN Lihong²

1. Anyang Food Safety Supervision Center, Anyang 455000, China

2. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To establish a quantitative nuclear magnetic resonance (qNMR) technique for the simultaneous determination of caffeic acid, danshensu, protocatechuic acid and ferulic acid in Salviaanolic Acids for Injection. **Methods** The contents of phenolic acids in four monomers were determined by qNMR. Pulse sequence ^zg30 suppresses water peaks, with a spectral width set to 8 012.8 Hz, temperature was 25 °C, sampling points are 131 072, collection time was 4.09 s, relaxation delay time was 8.26 s, and longitudinal relaxation time was 1.25 s. The sampling frequency was 16, the receiver gain value was 35.6, the digitizer resolution value was 18, the number of spatial scans was 4, and the transmitter frequency offset was 6.0×10^{-6} . The contents of phenolic acids in four monomers were calculated according to the integral peak area ratio and mass ratio with trifluoroacetic acid-*d* as the internal standard. **Results** The signal for caffeic acid, danshensu, protocatechuic acid and ferulic acid was 9.47×10^{-6} (s, H-7), 8.02×10^{-6} (s, H-8), 5.86×10^{-6} (s, H-8), and 12.79×10^{-6} (s, H-8) respectively. Caffeic acid ranged from $0.103 \sim 1.625 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 3$), danshensu ranged from $2.256 \sim 3.194 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 5$), protocatechuic acid ranged from $9.699 \sim 13.584 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 8$), ferulic acid ranged from $1.566 \sim 2.649 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.999\ 6$). The recoveries were 104.9%, 101.5%, 104.1% and 101.4% respectively, and the RSD values were 1.6%, 2.1%, 2.3% and 1.5% respectively. The precision, accuracy, and repeatability are all good. **Conclusion** qNMR can simultaneously determine the contents of four monomeric phenolic acids in Salviaanolic Acids for Injection.

Key words: quantitative nuclear magnetic resonance; Salviaanolic Acids for Injection; traditional Chinese medicine injection; quality

收稿日期: 2023-05-23

第一作者: 李慧玲(1983—), 汉族, 本科学历, 主管药师, 研究方向药物分析。E-mail: 493418842@qq.com

*通信作者: 单丽红(1976—), 汉族, 博士学历, 教授, 研究方向药物设计与合成。E-mail: 493418842@qq.com

control; caffeic acid; danshensu; protocatechuic acid; ferulic acid

丹参是唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,具有活血调经、祛瘀止痛等功效^[1],为中医临床常用药材,丹酚酸为丹参的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗缺血等多种药理作用^[2-3]。注射用丹参多酚酸(SAFI)是在此基础上研发的中药注射剂,主要用于临床脑卒中的治疗,其安全性和有效性已得到证实,临床应用广泛、疗效显著。已有大量研究证明^[4-6],SAFI检测出含有多种成分,按化学结构主要分为单体、二聚体、三聚体、四聚体等,主要包括丹酚酸B、丹酚酸D、丹酚酸E、迷迭香酸等。

近年来,中药注射剂的安全性和有效性备受关注,现有品种的中药注射剂大多数化学成分复杂^[7],而单体成分含量测定指标缺乏,以有效的单体成分含量作为评价指标能较好地控制产品质量^[8]。由于部分成分结构高度相似,使用传统的高效液相色谱法很难对SAFI的多种单体成分同时进行定量检测。定量核磁共振技术(qNMR)具有快速、准确、操作简便、高度可重复等特点,通过优化建立了无需校准曲线和复杂计算的方法,无疑是一种更理想的中药注射剂质量控制检测技术^[9-10]。

本研究建立了qNMR同时测定SAFI中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸4种单体酚酸的方法,考察方法的选择性、准确度、精密度、重复性、稳定性等,为更好控制SAFI质量提供检测依据。

1 仪器与试剂

AVANCE III TM 400 MHz 核磁共振仪购自Bruker公司(瑞士);MS304TS分析天平购自METTLER公司(瑞士);Millipore Milli-Q Advantage A10超纯水系统制备购自新发现科技有限公司。

SAFI冻干粉购自天津天士力之骄药业有限公司(批号20180101、20180901、20180902);咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸对照品购自天津中一制药有限公司(批号20180302、20180303、20180702、20180703),质量分数均大于98%;三氟乙酸-*d*(氘代度>99.5%)、甲醇-*d*₄(氘代度>99.8%)、氧化氘(氘代度>99.9%)和其他氘代溶剂购自剑桥同位素实验室有限公司(货号分别为DLM-46-10、DLM-24TC-10、DLM-4-100)。实验中使用的超纯水由超纯水系统制备。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 内标溶液的制备 以三氟乙酸-*d*为内标,以甲醇-*d*₄、氧化氘和三氟乙酸-*d*按比例15:15:2制备内标溶液。

2.1.2 对照品溶液的制备 称取咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸对照品各5 mg混合,充分溶解于0.6 mL内标溶液中备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 SAFI冻干粉25 mg溶解在0.6 mL内标溶液中,室温超声5 min,转移到5 mm核磁管中,摇匀。

2.2 qNMR测定条件

qNMR分析样品测量参数如下:脉冲序列zg30抑制水峰,谱宽设定8 012.8 Hz,温度为25 °C,采样点数为131 072,采集时间为4.09 s,弛豫延迟时间为8.26 s,纵向弛豫时间为1.25 s;采样次数为16,接收器增益值为35.6,数字化分辨率值为18,空扫次数为4,发射机频率偏移为 6.0×10^{-6} 。每份样品重复测定3次。

2.3 数据处理

使用Bruker Topspin 2.1软件进行数据处理,使用 6.4×10^4 数据点、 1.0×10^{-5} 偏移和指数时间函数,线加宽为0.20 Hz。手动进行基线校正和积分。按照内标法,样品质量分数(W_s)以积分结果计算。计算公式如下:

$$W_s = \frac{(A_s/n_s) \times M_s \times m_r}{(A_r/n_r) \times M_r \times m_s} W_r$$

A_s 、 A_r 表示供试品特征峰和内标峰的峰面积; M_s 、 M_r 表示供试品特征峰和内标物的相对分子质量; n_s 、 n_r 表示供试品特征峰和内标物的质子数; m_s 、 m_r 表示供试品和内标物的质量; W_r 表示内标物的质量分数

2.4 qNMR测定条件的优化

为优化核磁共振参数以获得可靠、精确和准确的结果,考察了2、4、6、8、10 s等多个弛豫延迟时间对定量峰信号积分面积的影响,结果显示,弛豫延迟时间大于8 s时样品与内标物的定量峰面积比值相对稳定。

2.5 方法学验证

2.5.1 内标和定量峰的选择 本实验通过二维¹H-¹H COZY谱图评估选择是否存在潜在的隐藏信号。结果表明,所有定量信号均不受其他信号干扰。

根据文献报道^[11]以及4个单体酚酸对照品的

qNMR结果,可以确定各成分的定量峰。咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸分别选取 9.47×10^{-6} (s, H-7)、 8.02×10^{-6} (s, H-8)、 5.86×10^{-6} (s, H-8)、 12.79×10^{-6} (s, H-8)处的信号为定量峰。内标物应具有较高的纯度、较少的质子数,性质较为稳定,且不能与

样品的定量峰互相干扰重叠或与样品反应。选择三氟乙酸-*d*为内标物,其溶解性良好、稳定和具有独特的单峰(8.60×10^{-6}),不易受其他信号干扰。咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸qNMR定量谱图见图1。

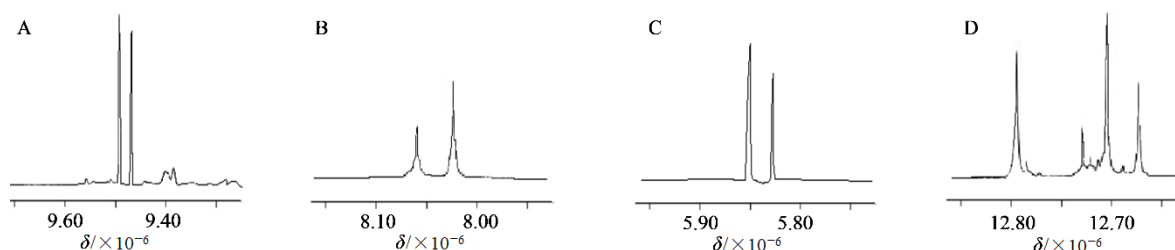


图1 咖啡酸(A)、丹参素(B)、原儿茶酸(C)、阿魏酸(D)的qNMR定量谱图

Fig. 1 qNMR quantitative spectrum of caffeic acid (A), danshensu (B), protocatechuic acid (C) and ferulic acid (D)

2.5.2 稳定性试验 取同一供试品适量,分别于0、2、4、8、12、18、20、24 h进行测定,发现分析物的质量分数在12 h后,相对标准偏差(RSD)值大于2.77%,稳定性较差。20和24 h的RSD均超过5%,推测原因为常温下丹酚酸发生降解。因此,本实验所有样品在制备后12 h内完成测定。此外,三氟乙酸-*d*化学位移在 $8.59 \times 10^{-6} \sim 8.62 \times 10^{-6}$,不干扰定量峰。

2.5.3 进样精密度试验 取供试品溶液适量,在“2.2”项测定条件下,重复操作6次,结果显示咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸的质量分数RSD值分别为0.34%、0.48%、1.02%、0.60%,提示精密度良好。

2.5.4 重复性试验 在“2.1”项条件下制备供试品溶液6份,在“2.2”项测定条件下连续测定,结果显示咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸的质量分数RSD值分别为0.98%、0.55%、1.44%、1.69%,提示重复性良好。

2.5.5 方法准确性试验 取已知质量分数的对照品咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸,按“2.1”项条件下制备对照品溶液,平行制备3份,在“2.2”项测定条件下连续测定,每个样品重复测定3次,记录定量峰积分面积,按“2.3”项下方法计算所测定的4种单体酚酸的质量分数,与其标识质量分数进行对

比,结果一致。

2.5.6 线性关系和检测限(LOD)和定量限(LOQ) 按“2.1”项下条件配制咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸不同浓度的对照品溶液,分别各配制5份,溶液样品转移至500 μ L核磁管中。在“2.2”测定条件下得到qNMR谱图,以4种单体酚酸成分与内标质量比值为横轴,以成分与内标的峰面积比值为纵轴,绘制标准曲线。将测得的线性标准差(*s*)和标准曲线斜率(*S*)代入公式 $LOD = 3.3s/S$ 、 $LOQ = 10s/S$,计算获得LOD和LOQ的值。结果见表1。

结果显示, $R^2 \geq 0.999$ 3,表明本实验中咖啡酸、丹参素、原儿茶酸和阿魏酸分别在0.103~1.625、2.256~3.194、9.699~13.584、1.566~2.649 μ g·mL⁻¹呈现出良好的线性关系。同时,4个成分LOD分别可达到63.88、59.48、61.57、60.09 μ g·mL⁻¹;LOQ分别可达到223.14、225.33、230.85、229.41 μ g·mL⁻¹,显示出该方法具有良好的灵敏度。

2.5.7 仪器参数的选择 改变3个独立参数进行检验。4种成分样品在1~5 s内改变采集时间获得的数据的RSD值为1.22%~2.10%,在5~10 s内改变弛豫延迟获得的数据的RSD值为1.95%~2.58%,在5~20次内改变扫描次数获得的数据的RSD值为0.93%~1.94%,提示在以上范围内参数都具有较高

表1 线性、LOD和LOQ测定结果

Table 1 Determination results of linearity, LOD and LOQ

成分	线性公式	R^2	线性范围/(μ g·mL ⁻¹)	LOD/(μ g·mL ⁻¹)	LOQ/(μ g·mL ⁻¹)
咖啡酸	$y = 0.2184x + 0.0627$	0.9993	0.103~1.625	63.88	223.14
丹参素	$y = 0.5463x - 0.0850$	0.9995	2.256~3.194	59.48	225.33
原儿茶酸	$y = 0.7422x - 0.1253$	0.9998	9.699~13.584	61.57	230.85
阿魏酸	$y = 1.4468x + 0.9267$	0.9996	1.566~2.649	60.09	229.41

的稳定性。

2.5.8 加样回收率测定 平行制备9份供试品溶液,分为3组,分别加入对照品2、3、5 mg,在“2.2”项测定条件下采集图谱,用测试结果中定量峰积分面积的比值(A_s/A_r)计算测定量,测定量与加入量的比值为回收率。4种单体酚酸的加样回收率分别为104.9%、101.5%、104.1%、101.4%,RSD值分别为1.6%、2.1%、2.3%、1.5%。提示回收率良好。

2.6 样品定量分析

对3个批号样品各单体酚酸进行定量分析。按“2.1”项方法制备供试品溶液,在“2.2”条件下进行定量分析测定,分别记录样品qNMR图谱,计算3个批号样品中4种单体酚酸质量分数,结果见表2。

表2 样品测定结果($n=3$)

Table 2 Sample determination results ($n=3$)

批号	咖啡酸/%	丹参素/%	原儿茶酸/%	阿魏酸/%
20180101	60.5	35.2	20.4	3.4
20180901	63.4	32.8	25.6	5.2
20180902	61.8	40.6	22.4	3.9

3 讨论

传统的高效液相色谱是用于中药注射剂或其他制剂质量控制最常见的定量分析测定方法,对于SAFI的质量控制也是常用技术。然而,大多数SAFI成分定量分析常局限在几种常见的丹酚酸成分,如丹酚酸B、紫草素、迷迭香酸等^[12]。而现阶段还缺少系统稳定的研究,原因可能是SAFI成分的综合分析定量方法基于传统的HPLC难以建立,尚有许多技术瓶颈问题有待解决,如化学结构高度相似的成分难以分离、丹酚酸水溶液的不稳定、参考标准缺乏等,而且已有研究认为中药注射剂的药效物质成分也有可能是致敏等不良反应的主要物质^[13]。因此一种可以用于多成分的综合分析定量方法亟待建立。其中SAFI中的单体酚酸类物质如咖啡酸、丹参素、原儿茶酸、阿魏酸等,其药理作用主要为改善心功能及冠脉循环、抗凝血、改善微循环,是SAFI的药效物质和入血成分的重要组成部分,与SAFI临床应用的安全性和有效性直接相关,因此对其进行含量检测具有重要意义。

qNMR作为一种具有高准确度、精密度、重复性的检测方法,经过近30年的开展改进,不断逐渐优化,已常用于同时测定多种中药成分,并结合统计分析进行质量控制。已有一些研究^[14-15]比较了qNMR与传统的HPLC方法在质量控制的优劣,发

现qNMR法只需要一个便捷廉价的内标就做到绝对量化,而不像HPLC需特殊参考标准来分析制作校准曲线,同时还要考虑进样、泵、色谱柱和检测器校准等环节的精准控制;操作时长上也显示出突出优势,qNMR法测定每个样品平均花费13~15 min,而HPLC测定每个样品30~40 min,同时还涉及部分实验设备不同步运行;在测定结果方面,qNMR可以进行更全面的分析,而不受不同样品物化性质的限制,例如可以测定由于缺乏发色团而无法使用HPLC等方法测定的甘露醇。然而,qNMR也存在一些限制性,例如qNMR法分析样品用量较大、现有一些技术瓶颈导致灵敏度低等^[16-17]。但qNMR更多地被证明是中药制剂质量控制的理想测定方法,尤其是多成分结构相似、含稀有成分或没有发色团的化合物需要定量等情况下^[18]。

本研究以临床常用中药注射剂SAFI为研究对象,优化建立了基于qNMR的中药注射剂质量控制方法。为提高qNMR法的精确度,本研究选择甲基峰干扰较少的三氟乙酸-*d*制备内标溶液,并取多个批次样品测定,以平均值作为测量结果,以及改进数据处理方法提高结果的准确性。结果显示测得的丹参素、阿魏酸含量略低于市售标示值,虽然可能与实验过程中样品挥发降解有关,但同时也反映出中药注射剂的质量问题仍然存在,其质量均一性需要引起重视。因此,开展更深入的研究、进一步优化改进qNMR等质量评价技术方法,对于中药注射剂的质量控制具有重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [2] 原景,杜韩,万梅绪,等.丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2021,44(11): 2322-2332.
Yuan J, Du H, Wan M X, et al. Research progress on anti-inflammatory pharmacological action of components of *Salvia miltiorrhiza* and its preparations [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2322-2332.
- [3] 张雯琪,李东娜,马萌萌,等.注射用丹参多酚酸通过调节Akt/mTOR通路介导的自噬对氧糖剥夺/再灌注Neuro-2a细胞凋亡的影响[J].中草药,2022,53(9): 2706-2714.
Zhang W Q, Li D N, Ma M M, et al. Salvianolate Lyophilized Injection induced autophagy against

- neuronal apoptosis through Akt/mTOR pathway in Neuro-2a cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [4] 曹雪晓, 王蕾, 任晓亮, 等. 注射用丹参多酚酸稳定性研究及其稳定性指示性分析方法的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 129-134.
- Cao X X, Wang L, Ren X L, et al. Study on stability of Salvianolate Lyophilized Injection and establishment of stability-indicating analysis method [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(2): 129-134.
- [5] 张慧杰, 任晓亮, 崔明磊, 等. 注射用丹参多酚酸中主要成分的降解动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 1-5.
- Zhang H J, Ren X L, Cui M L, et al. Degradation kinetics analysis of main ingredients in Salvianolate Lyophilized Injection [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(14): 1-5.
- [6] 徐静瑶, 刘小琳, 佟玲, 等. 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.
- Xu J Y, Liu X L, Tong L, et al. HPLC determination of six water-soluble chemical constituents in Salvianolic Acid for Injection [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [7] 宋美珍, 侯颖, 吕欣, 等. 5种丹参类注射剂临床配伍禁忌文献研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2343-2349.
- Song M Z, Hou Y, Lü X, et al. Literature study on clinical incompatibility of five kinds of *Salvia miltiorrhiza* injection [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2343-2349.
- [8] 崔宏玉, 梁爱华. 从中药注射剂质量标准分析其不良反应成因 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 934-940.
- Cui H Y, Liang A H. Analyze causes of adverse reactions induced by traditional Chinese medicine injections from its quality standards [J]. China J Chin Mat Med, 2014, 39(5): 934-940.
- [9] Dianne M T, Raina J B, Lutz A, et al. Direct measurement of dimethylsulfoniopropionate (DMSP) in reef-building corals using quantitative nuclear magnetic resonance (qNMR) spectroscopy [J]. J Exp Mar Biol Ecol, 2013, 443: 85-89.
- [10] Tada A, Takahashi K, Ishizuki K, et al. Absolute quantitation of stevioside and rebaudioside A in commercial standards by quantitative NMR [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2013, 61(1): 33-38.
- [11] Dai H, Xiao C N, Liu H B, et al. Combined NMR and LC-MS analysis reveals the metabonomic changes in *Salvia miltiorrhiza* Bunge induced by water depletion [J]. J Proteome Res, 2010, 9(3): 1460-1475.
- [12] 许磊, 温时媛, 王跃飞, 等. NMR法同时测定注射用丹参多酚酸中的迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B和甘露醇 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2185-2189.
- Xu L, Wen S Y, Wang Y F, et al. Simultaneous determination of rosmarinic acid, lithospermic acid, salvianolic acid B and mannitol in Salvianolate Lyophilized Injection by NMR [J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(10): 2185-2189.
- [13] 袁强, 王莉, 成岚, 等. 国家基本药物目录(2004年版)33种中药注射剂不良反应/不良事件文献分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 132-139.
- Yuan Q, Wang L, Cheng L, et al. Adverse drug reactions and adverse events of 33 varieties of traditional Chinese medicine injections on the national essential drugs list (2004 edition) of China: An overview on published literatures [J]. Chin J Evid Based Med, 2010, 10(2): 132-139.
- [14] Li Z Y, Welbeck E, Wang R F, et al. A universal quantitative ^1H nuclear magnetic resonance (qNMR) method for assessing the purity of dammarane-type ginsenosides [J]. Phytochem Anal, 2015, 26(1): 8-14.
- [15] Nord L I, Vaag P, Duus J Ø. Quantification of organic and amino acids in beer by ^1H NMR spectroscopy [J]. Anal Chem, 2004, 76(16): 4790-4798.
- [16] 刘阳, 张才煜, 栾琳, 等. 氢核磁共振定量法在化学对照品定值中常见问题分析 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(11): 1923-1927.
- Liu Y, Zhang C Y, Luan L, et al. Common concerns in application of proton qNMR in characterizing the assay of chemical reference substances [J]. Chin J Pharm Anal, 2020, 40(11): 1923-1927.
- [17] 潘坚扬, 赵芳, 李文竹, 等. 定量核磁共振技术及其在中药注射剂质量控制中的应用展望 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 569-574.
- Pan J Y, Zhao F, Li W Z, et al. Quantitative NMR spectroscopy and its application in quality control of Chinese medicinal injection [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(3): 569-574.
- [18] 于小波, 沈文斌, 相秉仁. 定量核磁共振技术及其在药学领域中的应用进展 [J]. 药学进展, 2010, 34(1): 17-23.
- Yu X B, Shen W B, Xiang B R. Advances in application of quantitative nuclear magnetic resonance technique in pharmaceutical field [J]. Prog Pharm Sci, 2010, 34(1): 17-23.