

• 药剂与工艺 •

基于抗菌效价检测的板蓝根颗粒制备过程质量变化评价

孙 琴^{1,2}, 李寒冰^{2,3}, 鄢 丹², 李 远^{2,4}, 胡晓燕¹, 姜 黎¹, 肖小河^{2*}

1. 泸州医学院药学院, 四川 泸州 646000

2. 解放军 302 医院 全军中药研究所, 北京 100039

3. 河南中医学院, 河南 郑州 450008

4. 河北大学中医学院, 河北 保定 071000

摘要: 目的 对板蓝根颗粒制备过程中抗菌活性及化学成分的变化进行评价。方法 按照《中国药典》2010 年版收载的板蓝根颗粒制备工艺, 分别对药材→水提浓缩→醇沉→干燥这 4 个制备环节所得样品进行化学分析, 并采用管碟法检测各样品的抗菌效价。结果 板蓝根颗粒在 4 个环节的制备过程中, 成品的化学指纹图谱共有峰数下降了 32%, 腺苷、尿苷的量也呈递减趋势, 同时抗菌效价也下降了 60%。结论 目前板蓝根颗粒在满足纯化、成型工艺要求的过程中, 药效可能损失较大, 应以药效或效价作指导, 加强其制备工艺的合理性研究。

关键词: 板蓝根颗粒; 抗菌效价; 制备工艺; 腺苷; 尿苷; 指纹图谱

中图分类号: R284.2; 285.5; 286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)02-0259-06

Evaluation on quality change of *Isatidis Radix* Granule during preparation process based on antibacterial potencySUN Qin^{1,2}, LI Han-bing^{2,3}, YAN Dan², LI Yuan^{2,4}, HU Xiao-yan¹, JIANG Li¹, XIAO Xiao-he²

1. Department of Pharmacy, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

2. PLA Institute of Chinese Materia Medica, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

3. Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, China

4. College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University, Baoding 071000, China

Abstract: Objective To study the component and quality changes in the preparation process of *Isatidis Radix* Granule. **Methods** According to the preparation method recorded by *Chinese Pharmacopoeia*, the samples via water extracted, concentrated, precipitated by ethanol, and dried were analyzed. The antibacterial effect was detected by cylinder-plate method. **Results** After preparation, the common peaks in the fingerprint chromatograms of *Isatidis Radix* Granule were decreased by 32% and the contents of adenosine and uridine were also declined. The antimicrobial potency of *Isatidis Radix* Granule was decreased by 60%. **Conclusion** During the preparation process, the antimicrobial potency of *Isatidis Radix* Granule is declined greatly. So the preparation technique of *Isatidis Radix* Granule should be guided by its pharmacodynamic action or potency.

Key words: *Isatidis Radix* Granule; antibacterial potency; preparation technology; adenosine; uridine; fingerprint

科学评价中药制剂生产工艺的合理性, 对于保证制剂安全有效、质量稳定可控具有重要意义。现行以个别或部分指标性成分的量、药材浸出物总量等为指标评价工艺状况优劣的质量控制与评价模

式, 难以较全面地表征出样品的组成特征和质量信息^[1-2]。近年来中药指纹图谱技术的发展为跟踪评价中药制剂工艺中药效物质基础的保留提供了较为精细的指标^[3-5]; 生物活性测定则直接反映产品的有效

收稿日期: 2011-07-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30873381); 国家杰出青年科学基金项目 (30625042)

作者简介: 孙 琴 (1976—), 女, 四川省泸州市人, 副教授、博士、硕士生导师, 主要从事中药品质评价与中药制剂等学科方向的教学、科研工作。Tel: (0830)3162291 E-mail: sdy-0502@126.com

*通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933322 E-mail: pharmacy302@126.com

网络出版时间: 2012-01-13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120113.1030.004.html>

性和安全性,对于生产工艺、检测方法的改进、变更等,生物活性是所有变化的综合效应,用于评价批与批之间稳定性和一致性,监测不曾预料、不易发现的品质变化具有独到的优势,已逐渐成为制药工艺与方法验证研究的重要评价标尺^[6-7]。

板蓝根颗粒具有清热解毒、凉血利咽的功效,是临床常用中成药,有文献报道板蓝根制剂生产、销售量堪称中成药之最^[8]。目前《中国药典》2010 年版^[9]板蓝根颗粒项下的制备工艺采用中药制剂惯用的“水提醇沉”工艺,质量控制仅有茆三酮显色法检识氨基酸。由于产品质控和评价相当乏力,对其制备工艺合理性的评价研究亦鲜有报道。根据中药质量控制与评价模式的现状与问题,笔者提出中药质量控制和评价模式应采取多元化的策略与方法^[10-12],本实验以临床应用广泛、疗效确切但药效物质基础不明确的板蓝根颗粒为载体,采用化学指标成分定量测定+化学指纹图谱+生物效价检测的多元质控体系对板蓝根颗粒制备过程质量变化进行评价,旨在为中药制备工艺的合理性提供参考与指导。

1 仪器和材料

超高效液相色谱仪(美国 Waters Acquity),配有二元高压梯度泵、自动进样器、柱温箱及二极管阵列检测器(PDA)、Empower 2 色谱工作站;BS210S 型电子天平(北京 Sartorius 有限公司);Milli-Q 超纯水制备仪(美国 Millipore 公司);52A 型医用低速离心机(安新县白洋离心机厂);303—3 型水夹套恒温培养箱(上海树立仪器仪表有限公司);WGZ—2 型(细菌)浊度仪(上海昕瑞仪器仪表有限公司)。

腺苷(批号 879-200202,质量分数为 99.5%)、尿苷(批号 887-200202,质量分数为 99.8%)对照品购自北京索莱宝科技有限公司;甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

供试菌种为金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* CMCC (B) 26003 (中国药品生物制品检定所);抗生素检定培养基 II 号(批号 060306,北京三药科技开发公司);牛津杯、玻璃双碟、陶瓦圆盖均购于北京先驱威锋技术开发公司。板蓝根道地药材,采自安徽省阜阳市广州白云山和记黄浦 GAP 种植基地,板蓝根药材样品购于河北安国,经解放军 302 医院全军中药研究所肖小河研究员鉴定均为来源于十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的

干燥根,商品规格由肖小河研究员综合评价均为一等品。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 板蓝根药材样品的制备 取板蓝根药材,40℃真空干燥 2 h,粉碎,过 80 目筛,备用。

2.1.2 板蓝根颗粒半成品和成品样品的制备 按照《中国药典》2010 年版板蓝根颗粒项下制法制备。分别精密称定上述板蓝根药材粉末 1 400 g,共 5 份(编号为 BY1~BY5),加水煎煮 2 次,第 1 次 2 h,第 2 次 1 h,煎液滤过,合并滤液,浓缩至相对密度 1.20 (50℃),得浓缩液,取 1/3 浓缩液于 40℃减压干燥,得水提浓缩样品 5 批(编号为 BS1~BS5),余下浓缩液加乙醇使含醇量达 60%,静置使沉淀,取上清液,回收乙醇并浓缩至适量,得醇提浸膏,取 1/2 醇提浸膏于 40℃减压干燥,得醇沉样品 5 批(编号为 BC1~BC5),剩余醇提浸膏加入适量的蔗糖粉和糊精,制成颗粒,80℃常压干燥,制成 1 000 g,得板蓝根颗粒成品样品 5 批(编号为 BG1~BG5)。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取腺苷、尿苷对照品适量,加 20%甲醇水溶液制成含腺苷 0.12 mg/mL、尿苷 0.28 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取“2.1”项下各样品,研细,精密称定,加入 10 倍量醋酸乙酯-水(100:1),加热回流 1 h,放冷,滤过,取续滤液回收溶剂至干,残渣加水溶解,定容,10 000 r/min 离心 10 min,0.22 μm 微孔滤膜无菌滤过,取续滤液,4℃保存备用。

2.4 腺苷、尿苷的定量测定^[13-14]

2.4.1 色谱条件及系统适应性试验 色谱柱为 Acquity UPLC™ HSS T3 柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为甲醇-水,线性梯度洗脱,洗脱程序:0~15 min, 5%甲醇;15~20 min, 5%~10%甲醇;20~25 min, 10%~60%甲醇;25~30 min, 60%甲醇;体积流量 0.4 mL/min;检测波长 254 nm;进样量 1.0 μL;柱温 25℃。理论板数按腺苷峰计约为 7 200,腺苷、尿苷与其他峰的分离度均大于 1.5,拖尾因子分别为 0.99、1.02。色谱图见图 1。

2.4.2 线性关系的考察 按上述色谱条件,取混合对照品溶液以不同质量浓度(腺苷分别为 7.5、15.0、30.0、60.0、120.0 μg/mL,尿苷分别为 17.5、35.0、

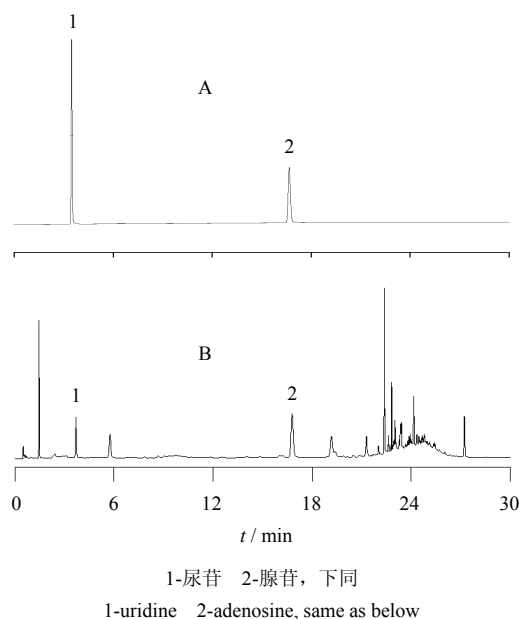


图 1 混合对照品 (A) 和 BG5 样品 (B) 的 UPLC 色谱图

Fig. 1 UPLC chromatograms of mixed reference substances (A) and sample BG5 (B)

70.0、140.0、280.0 $\mu\text{g/mL}$) 进样 1.0 μL , 测定峰面积, 以对照品进样量为横坐标, 峰面积为纵坐标进行线性回归, 得回归方程: 腺苷 $Y=3\,182\,320\,X+1\,523.47$ ($r=0.999\,9$); 尿苷 $Y=2\,000\,766\,X-2\,009.46$ ($r=0.999\,9$); 结果表明腺苷在 7.5~120.0 ng、尿苷在 17.5~280.0 ng 线性关系良好。

2.4.3 精密度试验 取混合对照品溶液, 重复进样 6 次, 测定峰面积值, 腺苷及尿苷峰面积的 RSD 分别为 1.3%、1.4%。

2.4.4 稳定性试验 精密吸取板蓝根药材 (编号 BY4) 制备的供试品溶液, 每隔 4 h 进样 1 次, 共 10 次, 测定峰面积, 结果腺苷、尿苷峰面积的 RSD 分别为 1.5%、1.3%, 表明供试品溶液在 36 h 内稳定。

2.4.5 重现性试验 取编号为 BY4 的样品 6 份, 按供试品溶液制备方法制得供试品溶液, 在上述色谱条件下进样, 测定峰面积, 计算得样品中腺苷及尿苷质量分数的 RSD 分别为 2.8%、2.3%。

2.4.6 加样回收率试验 取编号为 BY4 的样品 6 份, 每份各 10 g, 精密称定, 精密加入尿苷对照品 0.2 mg 和腺苷对照品 0.3 mg, 按供试品溶液制备方法制得供试品溶液, 测定腺苷和尿苷的量, 计算得腺苷的加样回收率在 96%~103%, RSD 为 2.53%, 尿苷的加样回收率在 95%~105%, RSD 为 2.69%。

2.4.7 样品定量测定 根据上述条件, 分别精密吸

取混合对照品溶液与供试品溶液测定峰面积, 按外标法计算样品中腺苷和尿苷的量, 结果见表 1。

表 1 板蓝根颗粒不同工序样品腺苷、尿苷的量及抗菌效价检测结果 (以生药计)

Table 1 Determination of uridine and adenosine in different preparations of *Isatidis Radix* Granule and its antibacterial potency (in terms of crude drugs)

样品	指标成分 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		抗菌效价	
	腺苷	尿苷	P_T / ($\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$)	FL / %
BY1	19.52	29.19	99.12	6.25
BY2	19.74	29.46	104.23	5.05
BY3	19.88	29.83	97.74	7.88
BY4	20.06	30.14	105.06	8.21
BY5	19.41	29.52	94.17	6.25
BS1	14.84	21.47	61.76	9.27
BS2	13.85	22.09	63.52	4.39
BS3	14.92	23.54	59.48	9.81
BS4	15.03	24.16	64.56	5.62
BS5	13.67	22.78	56.49	10.90
BC1	8.96	18.44	44.07	9.22
BC2	9.15	19.07	47.83	9.03
BC3	9.44	19.54	43.23	4.69
BC4	9.72	20.23	48.86	4.27
BC5	8.87	19.78	41.19	10.31
BG1	6.39	16.21	39.67	9.30
BG2	6.57	16.93	41.65	7.77
BG3	6.68	17.15	38.69	9.93
BG4	6.92	17.82	43.03	8.55
BG5	6.54	17.07	35.92	5.40

2.5 UPLC 指纹图谱分析

2.5.1 色谱条件 梯度洗脱程序: 0~8 min, 0~2% 甲醇; 8~19 min, 2%~30% 甲醇; 19~25 min, 30%~50% 甲醇; 25~29 min, 50%~100% 甲醇; 其余同“2.4.1”项下色谱条件。

2.5.2 精密度试验 取同一供试品溶液 (编号 BY4), 连续进样 5 次, 测得各共有峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 5%。采用国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2004A 版”计算其相似度在 0.9 以上, 表明仪器精密度良好。

2.5.3 稳定性试验 取同一供试品溶液 (编号 BY4), 每隔 4 h 进样 1 次, 测得各共有峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 5%, 计算其相似

度在 0.9 以上, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.4 重现性试验 取同一批样品(编号 BY4), 按供试品溶液制备方法平行制备 6 份供试品溶液, 在上述色谱条件下分别进样分析, 测得各共有峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 小于 5%, 计算其相似度在 0.9 以上, 表明其重现性良好。

2.5.5 样品测定 分别取对照品溶液与供试品溶液 1.0 μL , 注入超高效液相色谱仪, 按照上述色谱条件测定, 各样品的化学指纹图谱见图 2, 尿苷、腺苷的保留时间分别为 2.48、16.67 min。

2.5.6 板蓝根颗粒各工序样品化学指纹图谱的对比 为了更直观地比较板蓝根颗粒工艺过程各样品的化学特征信息, 分别取药材、水提浓缩样品、醇沉样品、成品的指纹图谱生成对照图谱, 结果见图 3。

总体来看, 从药材到成品, 共有峰的数目从 19 个降至 13 个, 共下降了 32%, 各共有色谱峰的峰面积也大多呈降低趋势。4 个制备环节所得样品的指纹图谱变化规律为: (1) 所建立的药材、水提浓缩样品、醇沉样品、成品的指纹图谱, 包含共有峰 11 个(1、2、4、6、8、12、18、19、21、22、23 号峰), 共有峰表现出各样品的共性。(2) 水提浓缩

样品: 与药材的指纹图谱相比, 10、13、14、15、16、17 号峰消失, 提示上述色谱峰可能为药材的特征峰; 新产生了 5、7、11、20 号峰, 估计系水提浓缩过程中溶出或新产生的化学成分的对应该色谱峰。

(3) 醇沉样品: 与水提浓缩样品的指纹图谱相比, 9 号峰消失, 2、5、7、11、18 号峰的峰面积有较明显地减少, 提示上述色谱峰成分在醇沉过程中可能损失较大; 6、12、21 号峰的峰面积有较明显地增加, 可能系醇沉过程中某些化学成分因聚合、降解、转化等使上述色谱峰成分的量增加。(4) 成品: 与醇沉样品的指纹图谱相比, 3、5、11 号峰消失, 提示上述色谱峰可能对热不稳定, 在干燥过程中有不同程度的损失。

2.6 基于管碟法的抗菌效价检测^[15]

2.6.1 工作对照品的制备 取板蓝根道地药材粉末(过 4 号筛), 精密称定, 加 10 倍量 95%乙醇, 超声 60 min, 滤过, 收集滤液, 减压浓缩至约含生药 1 g/mL, 加 5 倍量水, 混匀, 4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏静置过夜后滤过, 收集滤液, 减压回收溶剂, 真空干燥, 即得(每克工作对照品含板蓝根以生药计为 6.06 g; 抗菌效价单位以生药计定为 100 U/g)。

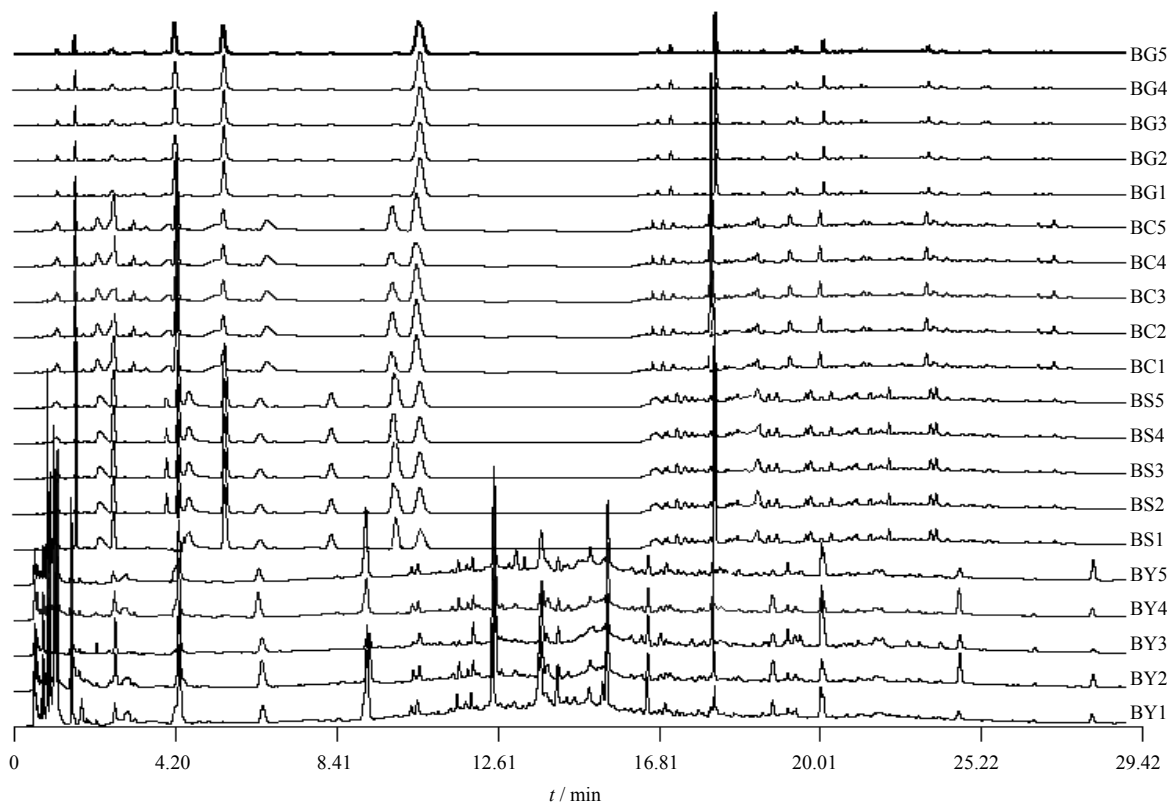


图 2 板蓝根颗粒各工序样品的 UPLC 指纹图谱

Fig. 2 UPLC fingerprint of samples for different preparations of *Isatidis Radix* Granule

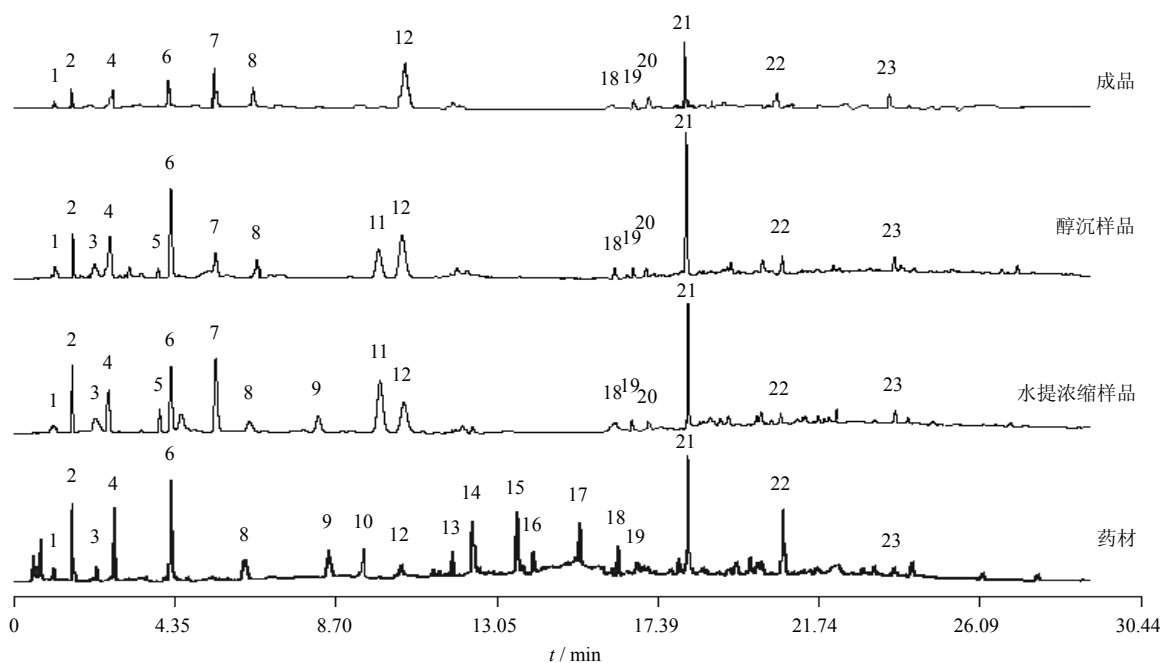


图 3 板蓝根颗粒不同制备环节样品的 UPLC 对照指纹图谱比较

Fig. 3 Comparison on UPLC reference chromatograms for different preparations of *Isatidis Radix Granule*

2.6.2 菌悬液的制备 取金黄色葡萄球菌的营养琼脂斜面培养物，划线接种于营养琼脂斜面上，37℃培养 20~22 h，置 4℃冰箱中保存，挑选 3 代或 4 代细菌的营养琼脂斜面培养物，用无菌水将菌苔洗下，制成悬液，使用细菌浊度计调节浊度为 2.0 麦氏比浊标准，保存备用。

2.6.3 双碟的制备 取平底双碟分别注入加热融化的抗生素微生物检定培养基 II 20 mL，使在碟底内均匀摊布，放置水平台上使凝固，作为底层。另取培养基适量加热融化后放冷至 48~50℃，加入 1% 的菌悬液，摇匀，在每 1 双碟中分别加入 5 mL，作为菌层。放置冷却后，在每一双碟中以等距离均匀安置牛津杯 4 个，用陶瓦圆盖覆盖备用。

2.6.4 试验设计 按照《中国药典》2010 年版二部附录 XIV 生物检定统计法项下“量反应平行线法”，选择 (k·k) 法中的 (2·2) 法，剂距 $r=2:1$ ，随机区组设计试验^[10]。

2.6.5 管碟法检测

(1) 方法 取备妥的双碟不少于 4 个，在每 1 双碟中对角的 2 个不锈钢小管中分别滴加高质量浓度及低质量浓度的参照物溶液，其余 2 个不锈钢小管中分别滴加相应的高、低两种质量浓度的供试品溶液。在规定条件下培养后，测量各个抑菌圈的直径，照生物检定统计法（《中国药典》2010 年版二部附录 XIV）中的 (2·2 法) 进行可靠性测验 [以

可信限率 (FL) 表示] 及效价计算。

(2) (2·2 法) 效价计算公式

$$R = D / \lg(VI/W); P_T = D \times A_T / \lg(VI/W);$$

$$S_M = I \cdot \{mS^2[(1-g)AW^2 + BV^2]\}^{1/2} / [W^2(1-g)]$$

$$R \text{ 的 } FL = 1 / \lg[\lg R / (1-g) \pm t \cdot S_M];$$

$$P_T \text{ 的 } FL = A_T / \lg[\lg R / (1-g) \pm t \cdot S_M]$$

R 为效比值 P_T/A_T ; r 为剂间浓度比; I 为剂间浓度比的对数值; D 为对照品 (S) 和供试品 (T) 的相同剂量溶液浓度比 C_S/C_T ; A_T 为估计效价; P_T 为 T 效价。 S_M 为标准误; $V = 0.5 \times (T_1 + T_2 - S_1 - S_2)$; $W = 0.5 \times (T_2 - T_1 + S_2 - S_1)$; $A = 1$; $B = 1$; $g = t^2 s^2 m / W^2$ (s^2 为误差项的方差, t 为 s^2 项自由度相当的 t 值, m 为各剂量组内反应的个数)

(3) 样品测定 以板蓝根对照品溶液为参比，对不同制备环节的样品根据预试验调整剂量，在上述检测方法和条件下进行抗菌效价检测，结果见表 1。

2.7 检测结果的比较

分别对药材、水提浓缩样品、醇沉样品、成品的抗菌效价测定结果进行比较，计算转移率，并与指标性化学成分腺苷、尿苷测定结果进行对比分析，结果见表 2。

3 讨论

板蓝根颗粒由药材制成成品，化学指纹图谱共有峰数下降了 32%，各共有色谱峰的峰面积也大多呈降低趋势，成品的抗菌效价也下降了 60%，提示

表 2 板蓝根颗粒制备工艺过程腺苷、尿苷量的变化与抗菌效价转移结果 (以每克生药计, $n=5$)Table 2 Changes of adenosine and uridine and transfer rate of antibacterial potency during preparation process of *Isatidis Radix* Granule (in terms of crude drugs preparation per gram, $n=5$)

样 品	腺 苷		尿 苷		生物效价	
	质量分数 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	转移率 / %	质量分数 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	转移率 / %	效价值 / ($\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$)	转移率 / %
药 材	19.72 ± 1.34	100.00	29.63 ± 1.23	100.00	100.06 ± 4.56	100.00
水提浓缩样品	14.46 ± 4.48	73.33	22.81 ± 4.86	75.63	61.16 ± 3.24	61.16
醇沉样品	9.23 ± 3.80	46.80	19.61 ± 3.53	66.18	45.04 ± 3.22	45.04
成 品	6.62 ± 2.98	33.57	17.04 ± 3.37	57.51	39.79 ± 2.75	39.79

目前板蓝根颗粒在满足纯化、成型工艺要求的过程中, 药效可能损失较大, 应以药效或效价作指导, 加强其制备工艺合理性的研究, 同时, 各制备环节主要色谱峰的归属以及色谱峰成分的降解、转化情况有待进一步深入研究。

在药材→水提浓缩→醇沉→干燥这 4 个制备环节, 各样品抗菌效价转移率的递减顺序依次为 100%→61.16%→45.04%→39.79%, 效价损失最多的为水提浓缩环节 (约为 40%), 提示水提浓缩环节对板蓝根颗粒抗菌活性的影响较大, 其可能是影响板蓝根颗粒质量的关键生产环节, 应对其各项工艺技术参数加以严格控制。

腺苷、尿苷量的递减趋势与抗菌效价的变化趋势基本一致。由于自制的样品均来源于同一批板蓝根药材, 提示在药材来源固定的前提下, 化学分析方法在追踪板蓝根颗粒制备工艺过程质量的变化方面有一定的作用。

本实验采用多元质控体系对中药制剂 (板蓝根颗粒) 制备过程各工序样品的品质变化进行综合评价, 该体系的关键是构建以生物效价检测为核心内容的基于道地优级药材和生物效价检测的中药质量控制模式和方法, 由于中药具有多功效, 对每一个功效都建立一套生物效价检测方法是现实的, 但有生物效价检测方法比没有好, 多一套生物效价检测方法比少一套生物效价检测方法好, 每种中药宜建立 2~3 套体现中药主要药效或者相关药效的生物效价检测方法。本实验首选与板蓝根颗粒功效相关性好、易量化、可操作性强的抗菌药理活性建立了基于管碟法的生物效价检测方法, 在进一步研究中将探索建立与板蓝根功效相关的其他 (如抗病毒、抗内毒素活性等) 生物检定方法, 以期更全面、系统地评价其制剂质量。

参考文献

- [1] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [2] 肖小河, 金城, 赵中振, 等. 论中药质量控制与评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1377-1381.
- [3] 胡楚楚, 李云飞, 程翼宇. 一种基于指纹图谱分析技术的中药生产工艺稳定性评价方法 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(14): 1151-1154.
- [4] 黎阳, 刘素香, 张铁军, 等. 麻仁软胶囊的指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1097-1100.
- [5] Shen Z, Zhang W T, Hua Y F, et al. Fingerprint analysis of four variants of *Chrysanthemi Morifoli Flos* by RP-HPLC [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 153-156.
- [6] 王亚敏. 生物检定在药品质量标准中的作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2007, 28(2): 133-136.
- [7] Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [S]. 1997.
- [8] 马莉, 金城, 李祖伦, 等. 生物检定与板蓝根质量控制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(2): 134-136.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [10] 孙琴, 肖小河, 金城, 等. 中药质量控制和评价模式应多元化 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 1-4.
- [11] 李寒冰, 鄢丹, 武彦舒, 等. 基于抗病毒活性检测的板蓝根质量生物评价方法及优化研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1560-1565.
- [12] 张雅铭, 鄢丹, 张萍, 等. 基于微量热法检测注射用双黄连冻干粉针质量波动性的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1084-1087.
- [13] 肖珊珊, 金郁, 郭怀忠, 等. RP-HPLC 法测定板蓝根药材中核苷类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(1): 48-50.
- [14] 肖慧, 刘清飞, 王义明, 等. 高效液相法测定板蓝根药材中三种核苷的含量 [J]. 中成药, 2008, 30(11): 1654-1657.
- [15] 魏丽, 李远, 李寒冰, 等. 基于抗菌效价检测的板蓝根药材品质评价方法的研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(2): 1-4.