

基于药效理化表征的当归补血汤质量控制模式初探

马家骅¹, 李霞², 谭承佳³, 贺福元⁴, 李楠², 杨明²

1. 西南科技大学 生物科学实验中心, 四川 绵阳 621010

2. 成都中医药大学, 四川 成都 611137

3. 绵阳师范学院, 四川 绵阳 621000

4. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410004

摘要: **目的** 研究当归补血汤不同体系与其理化参数的关系, 探讨利用药效理化参数来表征中药汤剂质量的可行性。 **方法** 以水为分散介质, 参照不同分散体系的研究方法, 对黄芪甲苷、阿魏酸、黄芪皂苷、黄芪多糖等当归补血汤的代表性组分及当归补血汤单味药、复方提取液的理化特征进行表征, 建立包括表面特性、电性质、流变性、热力学等性质的表征方法, 并进行参数与处理因素的多项式回归分析。 **结果** 随着阿魏酸质量浓度增大, 阿魏酸水溶液、当归水提液、复方水提液的 pH 值降低、电导率增大; 随着黄芪甲苷与黄芪皂苷质量浓度的增大, 黄芪甲苷水溶液、黄芪皂苷水溶液、黄芪水提液、复方水提液的表面张力降低; 随着多糖质量浓度的增大, 复方水提液的渗透压增大。在整个当归补血汤体系中影响 pH 值和电导率的主导成分是阿魏酸, 影响表面张力的主导组分是黄芪皂苷, 影响渗透压的主导组分为多糖, 且不同工艺制备的汤剂的理化参数大小趋势与药效强弱也有较强的相关性。 **结论** 初步表明表面张力、pH 值、电导率、渗透压 4 个参数能反映当归补血汤的内在质量, 在一定程度上可以作为当归补血汤制备工艺与汤剂质量控制的参考指标。

关键词: 当归补血汤; 质量控制; 黄芪甲苷; 阿魏酸; 理化表征; 黄芪皂苷; 黄芪多糖

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)05-0901-05

Preliminary study on quality control model of Danggui Buxue Decoction based on physicochemical characterization

MA Jia-hua¹, LI Xia², TAN Cheng-jia³, HE Fu-yuan⁴, LI Nan², YANG Ming²

1. Experimental Center of Biological Sciences, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Mianyang Normal University, Mianyang 621000, China

4. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410004, China

Abstract: Objective To study the relationships between different disperse systems and physicochemical parameters of Danggui Buxue Decoction (DBD), and to explore the feasibility of physicochemical characterization in pharmacology on the quality of DBD. **Methods** Solutions of ferulic acid, astragaloside IV, astragaloside, astragalus polysaccharides, single herb, and DBD with different concentration or technology were made, of which physicochemical parameters at 25 °C were determined such as surface tension, pH value, conductivity, and osmotic pressure, etc. And polynomial regression analysis was used to analyze these data. **Results** With the increase of ferulic acid concentration, pH value was decreased while conductivity was increased in the aqueous solutions of ferulic acid, *Angelicae Sinensis Radix*, and DBD. And the surface tension was decreased in the aqueous solution of astragaloside IV, astragaloside, *Astragali Radix*, and DBD. In the combined system of DBD, ferulic acid was the main factor influencing pH value and conductivity, while astragaloside was the main factor influencing surface tension, and polysaccharide was the main factor influencing osmotic pressure. Furthermore, there was comparatively intimate correlation between physicochemical parameters and pharmacodynamic action. **Conclusion** These results preliminarily suggest that characteristic parameters, such as surface tension, pH value, conductivity, and osmotic pressure, could be used to characterize the decoction quality and provide reference for preparation

收稿日期: 2011-10-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30801550); 西南科技大学博士基金资助项目 (10zx7153)

作者简介: 马家骅 (1979—), 男, 副教授, 博士, 主要从事中药新制剂、新剂型、物理药剂学的研究工作。

Tel: (0816)6089531 E-mail: jiahuama@163.com

网络出版时间: 2012-04-09 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120409.0858.002.html>

technology and quality control of DBD to some extent.

Key words: Danggui Buxue Decoction (DBD); quality control; astragaloside IV; ferulic acid; physicochemical characterization; astragaloside; astragalus polysaccharides

中药汤剂是中药应用的主要剂型之一,一般为混合分散体系^[1-2],成分复杂,质量控制困难,现行质量评价方法基本上是沿用化学药的质量控制模式,即建立在微观和局部基础之上的成分指认,而这些成分难以代表整个中药汤剂的药效物质基础,具有较大的片面性。尽管指纹图谱技术把中药的质量控制水平提高到了一个新的水平^[3],但其目前只能从量(含量)和质(物质)的角度来评价中药,没能与中药最本质的质量与药效或活性建立一种内在的谱效关系,因而也就不能对中药的内在品质做出全面的综合评价。近年来,也出现了一些新的评价方法,如张贵君等^[4]提出以物理常数来鉴定中药的真伪和纯度,鄢丹^[5]、肖小河等^[6]提出采用生物热力学的方法来评价中药质量等,对中药的评价提供了一种新的思路,部分符合中医药的整体观,但鉴定指标略显单一,有失全面,亟待完善。鉴于此,本研究依据统计热力学的基本原理,结合中医“有诸内必形诸于外”的理论,提出中药提取液的宏观性质是其微观粒子运动的客观反映,即中药提取液有什么样的成分,必然有什么样的理化性质^[7],也就会有怎样的药理药效。通过对提取液宏观药效理化性质的表征,结合现代微观化学成分的指认,探索建立一种符合中医药特色的中药质量评价体系 and 模式,达到对中药质量基于微观之上的系统控制。

当归补血汤由黄芪和当归两味药(5:1)组成,具有良好的益气生血之功,多用于治疗劳倦内伤,气血虚,阳浮于外之虚热证。研究表明^[8-11],当归所含阿魏酸、藁本内酯、当归多糖,黄芪中所含皂苷、黄酮、黄芪多糖为当归补血汤补血的主要有效组分。因此本实验选择阿魏酸、黄芪甲苷、黄芪皂苷、黄芪多糖为当归补血汤的代表组分,在相同温度下,通过考察成分、单味药材、不同煎煮工艺对分散体系理化性质的影响,探讨当归补血汤不同体系与其理化参数的相关性,并初步进行药效对比,以期建立中药汤剂的多维表征参数群,为建立符合中医药特色的中药质量控制模式提供理论依据和技术支撑。

1 仪器与材料

pHS—3C 精密 pH 计、雷磁 DDS—307A 电导

率仪(上海精密科学仪器有限公司),DCAT21 表面/界面张力测量仪(德国 Dataphysics 公司),BS 124S 万分之一电子天平(赛多利科学仪器北京有限公司),FM—8P 全自动冰点渗透压计(上海医大仪器厂),SZ—93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);MEK—6318K 型全自动血细胞分析仪(日本光电工业株式会社)。

黄芪甲苷(批号 110781-200613)、阿魏酸(批号 110773-200611)对照品均由中国药品生物制品检定所提供,黄芪皂苷(UV 法测定质量分数 90%)、黄芪多糖(UV 法测定质量分数 70%)均为西安小草植物科技有限公司提供,水为 RO 纯净水。

2 方法与结果

2.1 不同成分分散体系与理化参数的关系研究

分别配制不同质量浓度、不同比例的阿魏酸和黄芪甲苷对照品的单一成分和组合成分水溶液体系,测定 25 ℃时的表面张力、pH 值和电导率,以各参数对成分质量浓度进行多项式回归分析^[12]。

对于单一成分体系,由相关系数可知,阿魏酸在 1.4~14.0 μg/mL,质量浓度与其水溶液的表面张力值相关性很小,而与 pH 值和电导率相关性很强;黄芪甲苷在 5.72~57.20 μg/mL,质量浓度与其水溶液的表面张力值相关性强,且随着黄芪甲苷质量浓度的增大,溶液的表面张力值明显下降,而与 pH 值和电导率相关性不强;对于黄芪甲苷和阿魏酸的配伍溶液,黄芪甲苷所占比例降低时,溶液的表面张力明显增大,而阿魏酸所占比例增大时,溶液的 pH 值明显降低,电导率明显增大;对于含有相近质量浓度阿魏酸的水溶液,黄芪甲苷的加入使溶液的表面张力值明显下降,pH 值和电导率基本不变;对于含有相近质量浓度黄芪甲苷的水溶液,阿魏酸的加入,使溶液的 pH 值明显下降,电导率明显升高,但表面张力值不变。

2.2 不同部位水分散体系与表面张力的关系研究

按照预试验对当归补血汤有效部位质量分数的研究,配制不同质量浓度的黄芪皂苷水溶液、黄芪多糖水溶液和黄芪皂苷与黄芪多糖相配伍的水溶液,在 25 ℃下测定表面张力,结果见表 1。黄芪皂苷较黄芪多糖有很强的表面活性,对于黄芪皂苷与

表 1 黄芪皂苷与黄芪多糖溶液的理化参数 (25 ℃, $n=3$)

Table 1 Physicochemical parameters of astragaloside and polysaccharides solution (25 ℃, $n=3$)			
样 品	质量分数 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	表面张力 / ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)	
黄芪皂苷水溶液	黄芪皂苷 54.0	52.331 ± 0.007	
黄芪多糖水溶液	黄芪多糖 500.5	62.948 ± 0.007	
黄芪皂苷-黄芪多糖 (1:12)	黄芪皂苷 51.0 黄芪多糖 608.5	50.178 ± 0.006	
黄芪皂苷-黄芪多糖 (1:9)	黄芪皂苷 53.0 黄芪多糖 462.0	50.708 ± 0.008	
黄芪皂苷-黄芪多糖 (1:6)	黄芪皂苷 55.5 黄芪多糖 298.5	49.981 ± 0.009	

黄芪多糖不同配伍比例而言, 整个体系与同质量浓度黄芪皂苷的表面张力基本相同, 而多糖的质量分数对体系的表面张力基本无影响。

2.3 单味药材水分散体系与 pH 值的关系研究

取当归 (12 g)、黄芪 (60 g)、复方 (当归 12 g、黄芪 60 g) 分别加 10 倍量水, 煎煮 3 次, 每次 1.5 h, 所得提取液按表 2 倍数分别稀释, 测定 pH 值, 结果见表 2。对当归而言, 随着提取液的稀释, 其 pH 值逐渐增大, 而且最大 pH 值与最小 pH 值相差 20% 以上, 变化幅度大, 表明当归的量与其水提液的 pH 值密切相关; 对黄芪而言, 随着提取液的稀释, 其 pH 值略有增大, 但相对于当归, 变化幅度很小, 表明黄芪与其水提液的 pH 值相关性差; 对复方而言, 随着提取液的稀释, 其 pH 值逐渐增大, 初步表明, pH 值作为当归补血汤的质量表征指标具有一定的代表性。

表 2 不同稀释倍数的单一药材及复方提取液的 pH 值

Table 2 pH values of extract from single herb and DBD at different concentration			
稀释倍数	pH 值		
	当归提取液	黄芪提取液	复方提取液
20	5.64	5.79	5.51
15	5.59	5.60	5.41
10	5.41	5.51	5.30
5	5.22	5.43	5.18
2	4.57	5.37	5.04
1	4.38	5.46	5.10

2.4 复方水分散体系与理化参数的关系研究^[13]

采用正交试验设计, 称取 2 倍处方量药材 (当归 12 g、黄芪 60 g), 在 25 ℃ 下按表 3 分别加水煎煮, 合并滤液, 离心, 取上清液测定表面张力、黏度、pH 值、电导率和渗透压, 理化参数测定结果见表 3。不同工艺所制备出的药液的表面张力、pH 值、电导率、渗透压差别较大, 说明表面张力、pH 值、电导率、渗透压这 4 个理化参数可以作为当归补血汤制备工艺的评价指标, 而不同工艺所制备出的药液的黏度差别很小, 说明黏度基本不能反映当归补血汤的制备工艺。同时, 不同提取工艺条件影响汤剂有效组分的质量浓度与特征参数的变化趋势关系同前述成分与参数的变化趋势关系相近, 即体系的表面张力主要受皂苷影响, 随着皂苷质量浓度的增大而减小; 体系的 pH 值和电导率主要受阿魏酸的影响, 随着阿魏酸质量浓度的增大 pH 值下降, 电导率增大; 体系的渗透压主要受多糖的影响, 随着

表 3 正交试验设计及理化参数测定结果 (25 ℃, $n=3$)Table 3 Orthogonal design and physicochemical parameters (25 ℃, $n=3$)

试验号	加水量 / 倍	煎煮时间 / h	煎煮次数 / 次	空白	表面张力 / ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)	pH 值	电导率 / ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	黏度 / ($\text{mPa}\cdot\text{s}$)	渗透压 / ($\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$)
1	8 (1)	1.0 (1)	1 (1)	(1)	50.210 ± 0.153	5.57 ± 0.021	718 ± 1.000	1.050 ± 0.007	51
2	8 (1)	1.5 (2)	2 (2)	(2)	48.799 ± 0.106	5.30 ± 0.006	$1\ 035\pm 2.082$	1.038 ± 0.002	64
3	8 (1)	2.0 (3)	3 (3)	(3)	46.734 ± 0.033	5.22 ± 0.021	$1\ 155\pm 1.528$	1.133 ± 0.028	68
4	10 (2)	1.0 (1)	2 (2)	(3)	46.125 ± 0.009	5.55 ± 0.026	929 ± 0.577	1.001 ± 0.015	69
5	10 (2)	1.5 (2)	3 (3)	(1)	45.614 ± 0.185	5.46 ± 0.021	$1\ 024\pm 1.528$	1.040 ± 0.015	70
6	10 (2)	2.0 (3)	1 (1)	(2)	48.263 ± 0.096	5.54 ± 0.029	769 ± 0.000	1.013 ± 0.015	58
7	12 (3)	1.0 (1)	3 (3)	(2)	46.766 ± 0.115	5.30 ± 0.010	$1\ 078\pm 1.528$	1.039 ± 0.013	69
8	12 (3)	1.5 (2)	1 (1)	(3)	48.692 ± 0.143	5.57 ± 0.042	814 ± 1.000	0.996 ± 0.015	56
9	12 (3)	2.0 (3)	2 (2)	(1)	46.613 ± 0.096	5.25 ± 0.010	$1\ 075\pm 0.577$	1.066 ± 0.033	69

多糖质量浓度的增大而增大,这与本实验“2.1”、“2.2”所得成分或组分与参数的关系相吻合。初步表明采用表面张力、pH 值、电导率和渗透压这 4 个理化参数可以评价当归补血汤的质量。

2.5 不同工艺条件制备的当归补血汤理化参数与药效的关系

通过考察不同提取工艺制备的当归补血汤对环磷酰胺所致血虚小鼠血象的影响,来探讨复方提取液的理化参数值与药效的相关性。小鼠(昆明种,由成都中医药大学实验动物研究中心提供)77 只,随机分为 7 组,分别为对照组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、阳性药物组(复方阿胶浆)、当归补血汤各代表组(正交 1 号组、正交 3 号组、正交 5 号组、正交 7 号组)。小鼠 ig 给药,每天 1 次,当归补血汤各组给予当归补血汤(生药)10 g/kg,对照组与模型组小鼠给予等容量生理盐水,阳性组给予等容量的复方阿胶浆。除对照组外,其余 6 组于给药第 5 天起,每天 ip 环磷酰胺 40 mg/kg,连续 3 d,第 8 天 ip 环磷酰胺 80 mg/kg,对照组小鼠同时 ip 等容量生理盐水,于末次给药 1.5 h 后观察小鼠的外

周血象指标,结果见表 4。与对照组比较,模型组小鼠红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、白细胞(WBC)、PLT(血小板)水平有非常显著的降低($P<0.01$),说明小鼠血虚模型复制成功;与模型组比较,当归补血汤正交 3 号、正交 5 号、正交 7 号组均可非常显著地升高血虚小鼠的 RBC、WBC、PLT 水平($P<0.01$),当归补血汤正交 5 号、正交 7 号组能非常显著升高血虚小鼠的 HGB 水平($P<0.01$),当归补血汤正交 1 号可以显著升高血虚小鼠的 WBC 水平($P<0.05$);在升高血虚小鼠的 RBC 水平方面,当归补血汤正交 1 号、正交 3 号组与正交 7 号组有非常显著差异($P<0.01$);在升高血虚小鼠的 PLT 水平方面,当归补血汤正交 1 号组与正交 7 号组有非常显著差异($P<0.01$);在升高血虚小鼠的 WBC 水平方面,当归补血汤正交 1 号组与正交 7 号组有显著差异($P<0.05$);在升高血虚小鼠的 RBC、WBC、HGB、PLT 水平方面,当归补血汤正交 5 号组与正交 7 号组无显著差异。

实验结果表明,不同工艺制备出的当归补血汤在益气补血作用方面有一定差异,总体药效强弱趋

表 4 当归补血汤对血虚小鼠外周血象的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

Table 4 Effect of DBD on peripheral hemogram of blood deficiency mice ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

组别	RBC / ($\times 10^{12} L^{-1}$)	WBC / ($\times 10^9 L^{-1}$)	HGB / ($g \cdot L^{-1}$)	PLT / ($\times 10^9 L^{-1}$)
模型	1.118 $\pm$ 0.192 ^{##}	0.255 $\pm$ 0.121 ^{##}	15.364 $\pm$ 2.803 ^{##}	38.727 $\pm$ 6.680 ^{##}
对照	2.527 $\pm$ 0.317 ^{***}	2.209 $\pm$ 0.650 ^{***}	23.727 $\pm$ 4.921 ^{***}	49.818 $\pm$ 7.236 ^{**}
阳性	1.311 $\pm$ 0.164 ^{***}	0.536 $\pm$ 0.136 [#]	16.909 $\pm$ 2.166	46.636 $\pm$ 6.345 [*]
正交 1 号	1.276 $\pm$ 0.089 ^{##}	0.500 $\pm$ 0.121 [#]	17.000 $\pm$ 2.145	39.636 $\pm$ 6.217 ^{##}
正交 3 号	1.420 $\pm$ 0.135 ^{***}	0.682 $\pm$ 0.147 ^{**}	17.909 $\pm$ 1.758 [*]	51.417 $\pm$ 12.979 ^{**}
正交 5 号	1.654 $\pm$ 0.159 ^{**}	0.758 $\pm$ 0.173 ^{**}	18.833 $\pm$ 1.899 ^{**}	56.333 $\pm$ 10.807 ^{**}
正交 7 号	1.751 $\pm$ 0.302 ^{**}	0.773 $\pm$ 0.179 ^{**}	18.909 $\pm$ 2.948 ^{**}	53.546 $\pm$ 7.621 ^{**}

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与当归补血汤 7 号组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs DBD group 7

势为当归补血汤 1 号<3 号<5 号 $\approx$ 7 号,而不同工艺制备出的当归补血汤,表面张力、pH 值和电导率差异较大,对于表面张力: 5 号<3 号<7 号<1 号; pH 值: 3 号<7 号<5 号<1 号; 电导率: 1 号<5 号<7 号<3 号; 渗透压: 1 号<3 号<7 号<5 号。同时,以当归补血汤各理化参数值为横坐标,药效的综合评分为纵坐标,进行多项式回归分析,结果所得方程的回归系数均大于 0.920 0,说明当归补血汤的理化表征参数值与其益气补血药效的相关性显著^[14]。由此可知,理化参数可以反映药效,不同的

理化参数代表不同的制备工艺,初步表明可以用其来表征当归补血汤的内在质量。

3 讨论

3.1 组分种类与汤剂理化参数的关系

阿魏酸与黄芪多糖的结构中未同时含有亲水性和亲脂性基团,从理论上讲,不具备表面活性物质的结构,因此两者水溶液的表面张力与其质量浓度不相关;阿魏酸溶于水以后,发生离解,不仅电离出 H^+ 而降低溶液的 pH 值,而且增大溶液中电解质质量浓度,从而提高溶液的电导率。黄芪甲苷与黄

芪皂苷的分子结构里既含有亲水性基团,又含有亲脂性基团,具有表面活性物质的分子结构特点,能够降低溶液的表面张力;两者溶于水后难离解,故对溶液的 pH 值和电导率影响很小。实验事实与理论分析相符合,表明当归补血汤主要有效组分组成的体系的表面张力主要受黄芪甲苷等皂苷类物质的影响, pH 值和电导率主要受阿魏酸的影响,且 3 个参数各自的抗干扰能力强,基本不会随着另外 1 种物质的加入而发生变化,初步表明可以用理化参数来表征体系的质量。

3.2 不同工艺制备的复方理化参数与汤剂组分和药效的关系

不同工艺制备出的当归补血汤药液各组分质量浓度与表面张力、pH 值和电导率的差别均较大,且有效组分质量浓度的高低趋势与特征参数的大小趋势基本一致,同单一成分与参数的变化趋势关系相近,表明当归补血汤体系的表面张力主要受皂苷影响,随着皂苷质量浓度的增大而减小;体系的 pH 值和电导率主要受阿魏酸的影响,随着阿魏酸质量浓度的增大 pH 值下降,电导率增大;体系的渗透压主要受复方水提液多糖质量浓度的影响,随着多糖质量浓度的增大,渗透压增大。同时,不同工艺制备的汤剂的理化参数大小趋势与药效强弱也有较强的相关性,初步表明表面张力、pH 值、电导率和渗透压这 4 个理化参数可以反映当归补血汤的内在质量。另外本研究还对黏度、粒径、密度、旋光度、折光率等物理参数进行了测定,结果发现这些参数与当归补血汤体系的组成关系不密切,难以表征汤剂的内在质量。

综上,初步表明表面张力、pH 值、电导率和渗透压 4 个理化参数可以作为当归补血汤制备工艺与汤剂质量控制的指标,后期将在此基础上,进行更多有效成分、有效部位、有效组分、单味药材、复方体系的多层次表征研究,同时测定更多的理化参数,并探索各层次参数的传变规律,以期筛选出能反映体系状态与微观成分及药效的理化参数,建立基于药效理化表征的中药汤剂质量评价模式。

参考文献

- [1] 罗杰英,王玉蓉,张自然,等.现代物理药剂学理论与实践[M].上海:上海科技文献出版社,2005.
- [2] 李霞,马家骅,李楠,等.当归补血汤相状态的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):1-5.
- [3] 韩凤梅,蔡敏,陈勇.中药指纹图谱技术研究现状[J].分析科学学报,2004,20(6):647-651.
- [4] 张贵君,李仁伟,雷国莲,等.常用中药物理常数鉴定[M].北京:化学工业出版社,2005.
- [5] 鄢丹,肖小河,金城,等.论中药质量管理模式的挑战与发展[J].中草药,2006,37(6):806-809.
- [6] 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.
- [7] 马鸿雁,李霞,李楠,等.甘草及其活性成分的表面活性比较研究[J].现代药物与临床,2011,26(3):227-229.
- [8] 范颖,陈信义.当归补血汤的实验研究进展[J].中医药学刊,2006,24(9):1643-1646.
- [9] 齐炼文,李萍,盛亮洪.透析-高效液相色谱法在当归补血汤药效物质基础研究中的应用[J].分析化学,2006,34(2):196-199.
- [10] 王庆敏,李晓宁,王兵,等.当归补血汤有效部位指纹图谱归属分析[J].时珍国医国药,2008,19(11):2658-2660.
- [11] Song Z H, Ji Z N, Lo C K, et al. Chemical and biological assessment of a traditional Chinese herbal decoction prepared from *Radix Astragali* and *Radix Angelicae Sinensis*: orthogonal array design to optimize the extraction of chemical constituents[J]. *Planta Med*, 2004, 70(12): 1222-1227.
- [12] 马家骅,李霞,张明令,等.当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系研究[J].中国中药杂志,2010,35(15):1953-1956.
- [13] 马家骅,谭承佳,李霞,等.基于有效组分检测与理化表征相结合的当归补血汤制备工艺与质量控制研究[J].中草药,2012,43(3):482-486.
- [14] 马家骅,李霞,熊永爱,等.当归补血汤表征参数与其益气补血功效的关系初探[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):111-116.