

补阳还五汤中有效部位溶度参数递推规律研究

刘平安¹, 陈爱军², 张喜利¹, 张云莉³, 刘珊¹, 赵先平¹, 贺福元¹, 刘文龙^{1*}

1. 湖南中医药大学药学院 中药现代化重点实验室, 湖南 长沙 410208

2. 湖南环境生物职业技术学院, 湖南 衡阳 421005

3. 湖南安乡县北河口血防站, 湖南 常德 415600

摘要: **目的** 以补阳还五汤为模型药方, 探索有效成分群(部位)溶度参数的变化规律。**方法** 用均匀设计、星点设计安排实验方案, 用改良反相气相色谱法(IGC)测定溶度参数值, 用SPSS软件拟合曲线方程。**结果** 得出有效成分黄芪甲苷(X_1)、阿魏酸(X_2)、芍药苷(X_3)、川芎嗪(X_4)的溶度参数的递推方程为 $Y = -69.016 + 435.277 X_1 X_2 + 336.966 X_2 X_4 + 487.702 X_3 X_4 - 54.575 X_1^2 - 59.696 X_2 X_3$ ($r = 1.000, P < 0.01$); 有效部位总苷类(X_1)、总生物碱(X_2)、总多糖(X_3)的溶度参数的递推方程为 $Y = 21.822 + 10.562 X_1 + 51.512 X_2 - 37.078 X_3 + 163.820 X_1 X_2 - 155.569 X_1 X_3 - 506.750 X_2 X_3 - 9.385 X_1^2 + 19.864 X_2^2 + 413.446 X_3^2$ ($r = 0.866, P < 0.01$)。**结论** 建立的递推规律方程揭露了中药单一成分与复杂体系间的必然联系及递推规律, 为中药复方溶出规律研究奠定了基础。

关键词: 溶度参数; 补阳还五汤; 反相气相色谱; 溶解规律; 黄芪甲苷; 阿魏酸; 芍药苷; 川芎嗪; 总苷类; 总生物碱; 总多糖; 中药复方; 均匀设计; 星点设计; 递推规律

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)18-2619-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.18.009

Studies on recursive rule of solubility parameter of active fractions in Buyang Huanwu Decoction

LIU Ping-an¹, CHEN Ai-jun², ZHANG Xi-li¹, ZHANG Yun-li³, LIU Shan¹, ZHAO Xian-ping¹, HE Fu-yuan¹, LIU Wen-long¹

1. Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Modernization, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Polytechnic College of Environment and Biology, Hengyang 421005, China

3. Hunan Schistosomiasis Control Station in Beihekou Anxiang, Changde 415600, China

Abstract: Objective To take Buyanghuanwu Decoction as a model for exploring the variable rule of solubility parameters for the effective components group (fraction). **Methods** To arrange the experiment design by uniform design and central composite plan, to determine the solubility parameter values with the modified inverse gas chromatography (IGC), and to fit the curve equation using SPSS software. **Results** The recursive equation for the major active component including astragaloside (X_1), ferulic acid (X_2), paeoniflorin (X_3), and ligustrazine (X_4) was $Y = -69.016 + 435.277 X_1 X_2 + 336.966 X_2 X_4 + 487.702 X_3 X_4 - 54.575 X_1^2 - 59.696 X_2 X_3$ ($r = 1.000, P < 0.01$); The recursive equation for the active part including total glycosides (X_1), and total alkaloids (X_2), total polysaccharide (X_3) was $Y = 21.822 + 10.562 X_1 + 51.512 X_2 - 37.078 X_3 + 163.820 X_1 X_2 - 155.569 X_1 X_3 - 506.750 X_2 X_3 - 9.385 X_1^2 + 19.864 X_2^2 + 413.446 X_3^2$ ($r = 0.866, P < 0.01$). **Conclusion** The recursive rule equation has revealed the inevitable connection between the single component of Chinese materia medica and complex system, which could lay the foundation for the further research on the solubility rule of traditional Chinese medicine compound.

Key words: solubility parameter; Buyang Huanwu Decoction; inverse gas chromatography; dissolution law; astragaloside; ferulic acid; paeoniflorin; tetramethylpyrazine; total glycosides; total alkaloids; total polysaccharides; traditional Chinese medicine compound; uniform design; star design; recursive rule

收稿日期: 2014-04-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901971, 81270055); 湖南省自然科学基金项目(14JJ2110, 14JJ7061)

作者简介: 刘平安(1973—), 男, 湖南常德人, 副教授、硕士生导师, 主要从事中药新剂型、新方法与新技术的研究。

Tel: 13973129175 E-mail: liuping_an@126.com

*通信作者 刘文龙(1977—), 男, 湖南邵阳人, 副教授, 博士、硕士生导师, 主要从事中药质量研究。

Tel: 13974821547 (0731)88458227 E-mail: dragon5240@126.com

中药有效成分群(部位)的溶解规律研究是中药制剂研究中不可逾越的一个环节,一直以来许多中药科研工作者都在力求突破。由于中药有效成分群(部位)为多成分复杂体系^[1],其中有已知成分也有未知成分,而已知单一成分的溶解行为大多不同,整合后的表观溶解规律并不是其各单一成分溶解行为的简单相加等,因此欲从宏观上把握中药有效成分群(部位)的表观溶解规律并非易事。早期化学化工、高分子材料等领域的专家学者已建立了用反相气相色谱(IGC)法测定单一化学成分的溶度参数^[2-5],而本实验室已将其引入中药研究领域,建立了适宜测定中药单一成分溶度参数值的IGC法,并进行了方法学研究和比较研究,测算出苦杏仁苷的溶度参数值^[6-7]。本研究首先在测算中药单一成分的溶度参数及溶解行为的基础上,探索单一成分混合后溶度参数的递推规律;其次测算出有效部位的表观溶度参数值,进一步推演出有效部位混合后整体上表观溶度参数的递推规律,最终达到掌控中药有效成分群(部位)的溶解规律。本实验利用已建立的IGC法对补阳还五汤中黄芪甲苷、阿魏酸、芍药苷、川芎嗪有效成分的溶度参数值,总苷类、总生物碱、总多糖有效部位的表观溶度参数值分别进行测算,然后对其组合后溶度参数的变化规律进行了探讨,最后拟合出能表征其变化规律的曲线方程。这对补阳还五汤有效成分群(部位)溶解规律的整体把握有一定的指导意义,为补阳还五汤的药剂学深入研究提供了良好的基础。

1 仪器与材料

SP—6890型气相色谱仪,山东鲁南瑞红化工仪器有限公司;N3000色谱工作站;CT-1A氮、氢、空气发生器,武汉科林分析技术研究所;LZB2—10型玻璃转子流量计,银环流量仪表有限公司;

MA110型万分之一电子天平,上海天平仪器厂。

不锈钢柱(1 m×0.3 mm);癸二酸二正辛酯[质量分数为99.99%, $M_w=426.69$,密度 0.910 g/cm^3 , $\delta=17.8\text{ (J/mL)}^{1/2}$]^[8];101白色担体(60~80目)。对照品黄芪甲苷(批号0781-20008、0781-200210、0781-200311、0781-200081)、阿魏酸(批号0733-9910)、芍药苷(批号110736-200224、110736-200118)、川芎嗪(批号110817-200305),质量分数均为99.999%,均购于中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 2种已知单一成分混合后溶度参数的加和性公式的验证实验

根据文献报道^[9],2种单一成分混合后,其溶度参数的变化遵循公式 $\delta_{1,2}^2=\varphi_1\delta_1^2+\varphi_2\delta_2^2$ (δ_1 、 δ_2 分别表示2种单一成分的溶度参数值, φ_1 、 φ_2 分别为相应的物质的量比, $\delta_{1,2}$ 为混合后的溶度参数值)的递推规律。现以IGC法测算中药有效单一成分苦杏仁苷与癸二酸二正辛酯混合物的溶度参数值,并与计算所得值相比较,验证此加和性规律公式在中药溶解规律研究领域的适宜性。

2.1.1 气相色谱柱的制备 精密称取癸二酸二正辛酯64.1 mg、苦杏仁苷63.1 mg,溶于少许丙酮中,然后将其均匀地涂布在3.927 0 g的101白色担体上,经过静态、动态老化,即制成固定相为2种混合固定液(1:1)的气相色谱柱,密封保存,待测。

2.1.2 理论计算 根据混合物溶度参数具有加和性的原理,按上述公式计算,得苦杏仁苷 [$24.35\text{ (J/mL)}^{1/2}$]与癸二酸二正辛酯 [$17.80\text{ (J/mL)}^{1/2}$]混合物的溶度参数为 $21.19\text{ (J/mL)}^{1/2}$ 。

2.1.3 实验测算 将“2.1.1”项下已制备好的气相色谱柱上色谱仪,用已建立的IGC法测定^[6],其色谱图见图1,测定结果见表1(其中 P_1 、 V_1 为探针

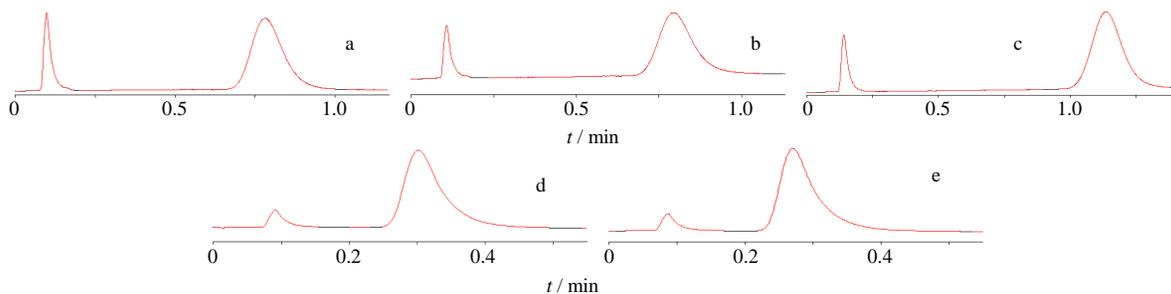


图1 5种探针分子的气相色谱图 [其中a~e图中的第1个峰为空气峰,第2个峰分别为氯仿(58℃)、苯(56℃)、甲苯(56℃)、正己烷(54℃)和环己烷(81℃)的色谱峰]

Fig. 1 GC for five probes [first peaks in a—e were all air's peaks, where second peaks were chloroform (58℃), benzene (56℃), toluene (56℃), hexane (54℃), and cyclohexane (81℃), respectively]

表 1 各探针分子相关参数及实验数据

Table 1 Relative coefficient of each probe and experimental data

探针	T / K	P_1 / kPa	$V_1 / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	$B_{11} / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	t_p	t_0	F	$P_i - P_o$	P_o	P_i	P_w
苯	336	57.70	93.75	-1 144	0.319	0.100	35	103	101.32	204.32	22.790
	329	44.99	92.90	-1 217	0.369	0.089	35	101	101.32	202.32	15.460
	323	35.98	92.19	-1 287	0.424	0.091	35	99	101.32	200.32	12.297
	316	27.37	91.38	-1 378	0.535	0.091	35	97	101.32	198.32	8.613
	310	21.39	90.71	-1 465	0.652	0.095	35	96	101.32	197.32	6.256
	303	15.81	89.94	-1 580	0.864	0.098	35	95	101.32	196.32	4.230
探针	T / K	P_1 / kPa	$V_1 / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	$B_{11} / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	t_p	t_0	F	$P_i - P_o$	P_o	P_i	P_w
甲苯	310	6.82	108.25	-2 348	1.644	0.104	37	100	101.32	201.32	6.26
	320	10.74	109.48	-2 092	1.140	0.093	36	103	101.32	204.32	10.58
	329	15.70	110.62	-1 900	0.797	0.088	35	106	101.32	207.32	16.46
	339	23.28	111.92	-1 720	0.574	0.093	34	109	101.32	210.32	26.08
	348	32.43	113.13	-1 582	0.449	0.098	33	112	101.32	213.32	38.46
	357	44.31	114.38	-1 463	0.358	0.093	32	115	101.32	216.32	55.51
探针	T / K	P_1 / kPa	$V_1 / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	$B_{11} / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	t_p	t_0	F	$P_i - P_o$	P_o	P_i	P_w
己烷	350	130.00	142.31	-1 225	0.105	0.096	36	115	101.32	216.32	41.81
	342	101.90	140.48	-1 305	0.153	0.091	36	114	101.32	215.32	29.76
	334	78.67	138.72	-1 394	0.171	0.092	36	108	101.32	209.32	20.80
	327	61.99	137.24	-1 481	0.198	0.100	36	103	101.32	204.32	14.96
	319	46.48	135.61	-1 593	0.228	0.101	36	99	101.32	200.32	10.06
	312	35.61	134.23	-1 702	0.267	0.104	36	97	101.32	198.32	6.97
探针	T / K	P_1 / kPa	$V_1 / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	$B_{11} / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	t_p	t_0	F	$P_i - P_o$	P_o	P_i	P_w
环己烷	329	44.85	113.11	-1 327	0.241	0.096	36	111	101.32	212.32	16.46
	335	55.30	114.02	-1 268	0.221	0.100	36	113	101.32	214.32	21.77
	341	67.60	114.95	-1 212	0.198	0.098	36	114	101.32	215.32	24.49
	347	81.96	115.91	-1 161	0.180	0.098	36	115	101.32	216.32	36.88
	354	101.60	117.05	-1 106	0.171	0.099	36	117	101.32	218.32	49.24
	360	121.30	118.06	-1 063	0.157	0.093	36	118	101.32	219.32	62.44
探针	T / K	P_1 / kPa	$V_1 / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	$B_{11} / (\text{mL} \cdot \text{mol}^{-1})$	t_p	t_0	F	$P_i - P_o$	P_o	P_i	P_w
氯仿	316	53.43	82.61	-1 016.0	0.534	0.093	36	98	101.32	199.32	8.61
	323	68.89	83.39	-957.7	0.431	0.092	36	100	101.32	201.32	12.30
	331	90.73	84.32	-897.5	0.339	0.095	36	111	101.32	212.32	18.09
	338	114.10	85.16	-849.9	0.283	0.093	36	112	101.32	213.32	24.94
	345	141.90	86.02	-806.3	0.238	0.088	36	114	101.32	215.32	33.88
	352	174.80	86.91	-766.4	0.218	0.093	36	116	101.32	217.32	45.39

分子的饱和蒸汽压与摩尔体积、 B_{11} 为第二维利系数、 t_p 、 t_0 为保留时间与死时间、 F 为载气流量、 P_i 、 P_o 为柱进出口压力、 P_w 为水的饱和蒸汽压)。

利用上述数据, 先计算出不同探针分子与固定相在不同温度下的相互作用参数 X_{12} , 再利用 X_{12} 与

$1/T$ 线性回归, 得出回归方程中的截距 (a)、斜率 (b) 和相关系数 (r) 值, 然后计算出每个探针分子与固定相在 298 K 下的相互作用参数 X_{12} 。最后根据公式、利用最小二乘法求得 5 个探针分子 $\delta_1^2 / (RT) - X_{12} / V_m$ 与 δ_1 之间线性关系式的斜率 $2\delta_1 / (RT)$,

求得 25 °C 时该混合物的溶度参数值, 再利用回归系数的 95% 置信区间 $b \pm t_{\alpha(n-2)} s_{yx} / (l_{xx})^{1/2}$, 测算出此 2 种成分混合物在 25 °C 下溶度参数值的 95% 置信区间为 (19.70 ± 6.29) (J/mL)^{1/2}, 而按递推规律计算值 $[21.19$ (J/mL)^{1/2}] 在此区间内, 故证明了 2 种单一成分混合物后溶度参数值的递推规律适宜于中药领域的研究^[6-7]。

2.2 多种已知成分混合后其溶度参数的递推关系研究

“2.1” 项下已求证了 2 种单一成分混合其溶度参数具有加和性, 而多种成分混合后其溶度参数的变化规律未见报道。现研究 4 种单一成分混合后, 其混合物的表观溶度参数变化情况, 类推多种成分混合后其表观溶度参数的变化规律。

2.2.1 4 种单一对照品溶度参数的测定 用 IGC 法测定补阳还五汤中黄芪甲苷 (批号 0781-20008)、阿魏酸 (批号 0733-9910)、芍药苷 (批号 110736-200224) 及川芎嗪 (批号 110817-200305) 在 25 °C 时的溶度参数值, 其测算结果 (95% 的置信区间) 见表 2。

表 2 4 种对照品溶度参数值 (25 °C)

Table 2 Solubility parameters of four standard samples (25 °C)

对照品	溶度参数 δ / (J/mL) ^{1/2}
黄芪甲苷	19.16 ± 2.21
阿魏酸	22.92 ± 6.15
芍药苷	21.27 ± 3.82
川芎嗪	19.02 ± 3.15

2.2.2 4 种单一对照品混合后溶度参数的测算 在获得单一成分的溶度参数值的基础上, 用均匀设计表 U₆(6⁴) 安排试验, 将以上 4 种成分 (黄芪甲苷 A、阿魏酸 B、芍药苷 C、川芎嗪 D) 按不同比例混合后, 探索其混合物的溶度参数的递推关系式。其均匀设计见表 3。按照表 3 填充制备获得 6 根气相色谱柱, 上气相色谱仪进行测定。以它们所占物质的量百分比为横坐标 (X), 以所测得的溶度参数值为纵坐标 (Y), 进行回归分析, 结果见表 4, 用 SPSS 13.0 软件按非线性回归计算得出其非线性方程为 $Y = -69.016 + 435.277 X_1 X_2 + 336.966 X_2 X_4 + 487.702 X_3 X_4 - 54.575 X_1^2 - 59.696 X_2 X_3$ ($r = 1.000$, $P < 0.01$)。可认为此 4 种成分混合后的表观溶度参数值遵循此方程式的递推规律。

表 3 4 因素 6 水平均匀设计

Table 3 Levels of uniform design U₆(6⁴)

水平	A / mg	B / mg	C / mg	D / mg
1	5.3	10.1	5.1	10.0
2	6.1	8.8	5.8	9.2
3	7.0	8.2	7.2	8.1
4	8.0	7.1	7.8	7.3
5	3.1	6.0	9.2	6.0
6	6.5	5.2	10.3	5.2

表 4 横、纵坐标 (X、Y) 值

Table 4 Values of abscissa X and ordinate Y

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y
0.064 0	0.430 5	0.142 4	0.362 9	16.94
0.070 7	0.332 8	0.195 2	0.401 2	20.26
0.090 5	0.261 2	0.126 7	0.521 6	16.99
0.072 4	0.369 3	0.135 9	0.422 4	19.90
0.031 8	0.339 5	0.085 3	0.543 4	18.67
0.064 3	0.239 7	0.126 0	0.570 0	16.73

2.2.3 验证试验 任取 X₁ (0.052 6)、X₂ (0.326 5)、X₃ (0.185 4)、X₄ (0.435 5) 4 个成分的物质质量百分比, 经本实验方案测得的表观溶度参数 (Y) 值的 95% 的置信区间为 (21.86 ± 3.87) (J/mL)^{1/2}; 而用上述方程计算值为 21.99 (J/mL)^{1/2}, 说明此递推方程准确可信度达 95% 以上。

2.3 补阳还五汤中各有效部位表观溶度参数测算及其配伍后表观溶度参数的递推研究

显然, 中药有效成分群或有效部位是中药复方发挥效应的物质基础。研究中药有效部位的溶度参数递推规律才是本研究的最终目的。因此, 本实验在单一成分混合后溶度参数变化规律的基础上, 进一步研究有效部位混合后其整体表观溶度参数的递推变化规律。

2.3.1 有效部位表观溶度参数值的测算 从补阳还五汤中提取得到总苷类、总生物碱和总多糖有效部位, 并相应的以液相指纹图谱作为定性依据^[10-12]。然后用已建立的 IGC 法测得总苷类、总生物碱、总多糖的溶度参数值的 95% 置信区间分别为 (28.37 ± 6.45) 、 (25.52 ± 2.57) 、 (34.44 ± 6.35) (J/mL)^{1/2}。

2.3.2 有效部位混合后其表观溶度参数值的变化规律研究 将总生物碱 (X₁)、总苷类 (X₂)、总多糖 (X₃) 按 3 因素 5 水平星点设计 (表 5), 制备相应的气相色谱柱, 同法测定。以有效部位质量为横

表 5 3 因素 5 水平星点设计
Table 5 Three factors and five levels of central composite design

水平	X ₁ / mg	X ₂ / mg	X ₃ / mg
-1.682	100.0	100.0	100.0
-1	140.6	140.6	140.6
0	200.0	200.0	200.0
1	259.4	259.4	259.4
1.682	300.0	300.0	300.0

标(X), 实验方案所测得的溶度参数值为纵坐标(Y) (表 6), 用 SPSS 13.0 软件按非线性回归计算, 拟合所得非线性方程为 $Y=21.822+10.562 X_1+51.512 X_2-37.078 X_3+163.820 X_1X_2-155.569 X_1X_3-506.750 X_2X_3-9.385 X_1^2+19.864 X_2^2+413.446 X_3^2$ ($r=0.866, P<0.01$)。可认为此 3 大有效部位混合后的表观溶度参数值遵循此方程的递推规律。

2.3.3 验证试验 任取其中的方案中第 6、10、15 序号的实验设计方案进行验证试验, 测得其溶度参

表 6 星点设计实验方案及结果

Table 6 Experimental design and results of central composite design

序号	X ₁	X ₂	X ₃	Y / (J/mL) ^{1/2}	序号	X ₁	X ₂	X ₃	Y / (J/mL) ^{1/2}	序号	X ₁	X ₂	X ₃	Y / (J/mL) ^{1/2}
1	-1	-1	1	28.00	8	-1	-1	-1	24.53	15	0	0	0	24.16
2	0	0	-1	27.01	9	0	0	1	23.16	16	0	0	0	23.78
3	1	-1	1	28.49	10	1	-1	-1	24.28	17	0	0	0	23.78
4	-1	1	1	22.79	11	0	-1.682	1	23.78	18	0	0	0	23.78
5	1	1	1	22.67	12	-1.682	0	0	23.16	19	0	0	0	24.03
6	0	1.682	0	24.03	13	1.682	0	0	24.28	20	0	0	0	24.15
7	1	1	-1	28.49	14	-1	1	-1	23.41					

数值(Y)的 95%的置信区间, 而用上述方程计算所得值均落在测算所得的 95%置信区间内, 因此说明此方程在统计学意义上准确可信。

3 讨论

中药是一个复杂的、多成分的、性质各异的物质所组成的生物有机体系^[1], 如欲掌握中药复方各有效成分(部位)溶解规律, 探讨其在一定溶液中(主要水、乙醇)的溶解特征, 就必须掌握其溶度参数值及其变化的规律。因此需进一步创立适宜中药复方多成分体系的溶解规律分析方法。借鉴中药复方各成分(部位)溶度参数的变化规律, 开拓中药复方配伍规律的中药药剂学环节研究新领域。

本研究重点围绕补阳还五汤中有效部位溶度参数值的 IGC 测定方法、中药单一成分(2 种或多种)混合后溶度参数值的变化规律探索, 以及各有效部位配伍后其表观溶度参数值的递推规律研究, 最终为补阳还五汤的药剂学方面研究提供理论与实验依据。本实验得到了 4 种有效成分混合后溶度参数值的递推方程式, 相关系数很好, 但 3 大有效部位组合后所得方程的相关系数却不是很好, 主要原因是很难控制星点设计方案中的每次实验所用的 3 大有效部位所含成分的完全一致性, 还需要进一步加强提取工艺的严格性与取样的均一性。尽管如此, 从

验证试验可知, 此递推方程式还是能够反映 3 大有效部位组合后表观溶度参数值的变化规律的。

本研究为中药复方多成分体系制剂工艺研究提供较准确的实验依据, 为展开药剂学上的配伍理论研究、阐明单煎与合煎的药剂学机制、掌握中药复方制剂有效部位的溶解规律提供了理论依据。此外, 本研究也有助于促进中药复方的提取、分离、浓缩、扩散、释放、渗透、配制等工艺和制备技术的新研究, 对中药提取新成分预测、单味中药剂型改革以及生物药剂学研究都有一定的推动作用。

参考文献

- [1] 杨义芳, 萧伟. 基于多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究解读与策略 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1521-1528.
- [2] Chen Y L, Wang Q, Zhang Z F, et al. Determination of the solubility parameter of ionic liquid 1-hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate by inverse gas chromatography [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2012, 51(46): 15293-15298.
- [3] Wang Q, Chen Y L, Tang J, et al. Determination of the solubility parameter of epoxidized soybean oil by inverse gas chromatography [J]. *J Macromol Sci B*, 2013, 52(10): 1405-1413.

- [4] Menzel R, Bismarck A, Shaffer M S P. Deconvolution of the structural and chemical surface properties of carbon nanotubes by inverse gas chromatography [J]. *Carbon*, 2012, 50(10): 3416-3421.
- [5] Vincent J D, Srinivas K, King J W. Characterization of the solvent properties of glycerol using inverse gas chromatography and solubility parameters [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2012, 89(9): 1585-1597.
- [6] 刘文龙, 贺福元, 张喜利, 等. IGC 法测定苦杏仁苷溶度参数的方法学研究 [J]. *中成药*, 2008, 30(3): 415-418.
- [7] 刘文龙, 罗杰英, 贺福元, 等. 苦杏仁苷溶度参数测定方法的比较研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(2): 34-36.
- [8] IO •C •利帕托夫. 聚合物物理化学手册 [M]. 北京: 中国石化出版社, 1995.
- [9] Levis K A, Lane M E, Corrigan O I, *et al.* Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen [J]. *J Pharm*, 2003, 253(1/2): 49-59.
- [10] 贺庆平, 贺福元, 邓凯文, 等. 高效液相色谱法测定补阳还五汤及总苷部位中黄芪甲苷的含量 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(7): 3-5.
- [11] 贺福元, 刘文龙, 贺庆平, 等. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中补阳还五汤总生物碱中川芎嗪的含量及药代动力学研究 [J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(12): 920-922.
- [12] 唐映红, 邓常青, 刘旺华, 等. 补阳还五汤 4 类有效部位对局灶性脑缺血大鼠脑梗死体积的影响 [J]. *中草药*, 2005, 36(2): 236-239.