

六味地黄丸粉体粒径与其破壁率和溶出度的相关性研究

叶英响¹, 冯超², 翁夏蒙², 石森林^{2*}

1. 义乌市中心医院, 浙江 义乌 322200

2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

摘要: **目的** 考察六味地黄丸粉体粒径与细胞破壁率、体外溶出度之间的关系。**方法** 采用激光粒度仪和光学显微镜测定 4 种六味地黄丸粉体(粗粉、细粉、极细粉、微粉)的粒径、细胞破壁率;采用浆法,以马钱苷、丹皮酚为指标,考察上述 4 种粉体的溶出特征;比较粉体粉碎程度与细胞破壁率、溶出度之间的关系。**结果** 不同粉碎程度的六味地黄丸粉体的粒径分布、破壁率以及溶出度在一定范围内相关性较强,在该范围内,特征细胞破壁率以及马钱苷、丹皮酚累积释放率都随粉体粒径的减小而提高,而山茱萸、泽泻、牡丹皮微粉的特征细胞破壁率均能达到 100%。**结论** 适度的改变粉碎程度能改变中药细胞破壁率,从而控制中药有效成分溶出的速率和程度。

关键词: 粉体;六味地黄丸;粒径分布;破壁率;溶出度;马钱苷;丹皮酚;山茱萸;泽泻;牡丹皮

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)12-2108-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.12.015

Correlation of powder particle size, cell wall-breaking, rate and *in vitro* dissolution rate of Liuwei Dihuang Pill

YE Ying-xiang¹, FENG Chao², WENG Xia-meng², SHI Sen-lin²

1. Yiwu Central Hospital, Yiwu 322200, China

2. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship among powder particle size, cell wall-breaking rate, and dissolution of Liuwei Dihuang Pill (LDP) *in vitro*. **Methods** Particle size and cell wall-breaking rate of four kinds of LDP were measured by laser particle size instrument and optical microscope. The loganin and paeonol were taken as indexes, the feature of dissolution for the above four kinds of LDP was examined by grouting method. **Results** There were significant differences in the distribution of particle size, wall-breaking rate, and dissolution among different crushing degrees of LDP. With the decrease of the powder particle size, the wall-breaking rate and relative cumulative dissolution of loganin and paeonol increased. The rate of characteristic cell wall-breaking in the micro powder of *Corni Fructus*, *Alismatis Rhizoma*, and *Moutan Cortex* could reach 100%. **Conclusion** Moderately changing degree of smash could cause cell wall-breaking rate changes, so as to control effective ingredient the dissolution rate and extent of Chinese medicine.

Key words: powder; Liuwei Dihuang Pill; distribution of particle size; cell wall-breaking rate; dissolution rate; loganin; paeonol; *Corni Fructus*; *Alismatis Rhizoma*; *Moutan Cortex*

丸剂、散剂等常用传统中药固体制剂,大多直接以药材饮片原粉入药,因此中药粉体的特性对该类中药固体制剂质量影响较大^[1-2]。在传统中药固体制剂理论中就十分注重粉体类型的选择,如具有缓释特征的大、小蜜丸一般需选用饮片细粉入药,某些需要速释的丸剂如水丸所选用药材粉体粒径则趋

于更小。目前,对于丸剂中粉体类型的选择,多来源于传统制药经验的传承或仅以粒径大小为标准,但由于中药来源复杂,质地、细胞大小、有效成分性质差异悬殊,单纯以粉体粒径作为选择中药固体制剂粉体类型的依据不够充足。

由熟地黄、酒茱萸、山药、泽泻、茯苓、牡丹

收稿日期: 2016-04-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274090);浙江省中医药科技项目(2014ZB129)

作者简介: 叶英响(1967—),男,副主任药师,主要从事临床中药学研究。Tel: (0579)85209775

*通信作者 石森林(1971—),男,博士,教授。Tel: (0571)86613524 E-mail: pjstone@163.com

皮 6 味中药组成的六味地黄丸是历代医家公认滋阴补肾名方之一,临床上多用于治疗肾阴亏虚、腰膝酸软、盗汗遗精等症^[3]。现代药理研究发现,该方具有抗肿瘤、抗炎、调节免疫功能、保护肝肾等药理作用^[4-6],被广泛应用于心脑血管、内分泌、泌尿生殖等系统疾病的治疗^[7]。六味地黄丸因其疗效确切、不良反应少,现已被制成浓缩丸、大小蜜丸、片剂、口服液、硬胶囊、软胶囊等多种剂型^[8]。

本实验拟选择六味地黄丸为研究对象,研究不同类型六味地黄丸(LDP)粉体粒径分布、特征细胞破壁率以及体外溶出特征的差异,并对三者的相关性进行考察,以期通过细胞破壁率来控制有效成分的释放速率和程度,为中药固体制剂制备过程中粉体类型的选择提供依据。

1 仪器与材料

MJ33-快速水分测定仪,梅特勒-托利多国际股份有限公司;CLF-20C1000 克密封型摇摆式粉碎机,浙江温岭市创力药材器械厂;FDA 超细粉碎机,北京兴时利和科技有限公司;MOTIC B2 系列生物显微镜,麦克奥迪实业集团有限公司;A2003N 型电子天平,上海精密科学仪器科技有限公司;XS105 DualRange 型分析天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;RCZ-6B3 型药物溶出度仪,上海黄海药检仪器有限公司;KH-250DB 型数控超声清洗器,昆山禾创超声仪器有限公司;BT-2001 激光粒度分布仪、BT-800 湿法分散进样系统,丹东市百特仪器有限公司;Agilent1200 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司。

熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 干燥块根的炮制加工品、酒萸肉为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉(除去杂质和残留果核)的炮制加工品、牡丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮、茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核、山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎、泽泻为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎,均购于浙江中医药大学中药饮片厂,由浙江中医药大学陈孔荣副教授鉴定。对照品马钱苷(批号 111640-201005,质量分数 99.6%)、丹皮酚(批号 110708-200506,质量分数 100%),中国食品药品检定研究院;甲醇(批号 15015031)、乙腈(批号 14115023),色谱纯,美国天地公司;水(纯净水),

杭州娃哈哈集团有限公司;其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 4 种粉体 LDP 的制备

分别取 6 味药材饮片适量于 60 ℃ 干燥至含水量在 3%~5%,粉碎,并按照《中国药典》2015 年版一部有关要求,进行筛分,制备粗粉、细粉与极细粉,按文献方法^[9-10]制备微粉;将各粉体按处方比例混匀,即得六味地黄丸各药材粗粉、细粉、极细粉与微粉。

2.2 粒径的测定

分别取 6 味药材粗粉、细粉、极细粉、微粉按照处方混合均匀,分别取适量各药材及药材混合细粉、极细粉、微粉样品置于激光粒度分析仪容器内,采用纯水作为分散剂,并将样品进行超声分散,然后分别测定其粒径分布(D)。结果见表 1,表明六味地黄丸各药材的粒径随粉碎程度的增加而减小,均匀度(以 D_{60}/D_{10} 表示)可以表征粒子的规整程度^[11],尽管不同药材粉末的粒径分布略有差异,但粒径明显变小,粒径分布也更均匀。

2.3 粉体显微观察及细胞破壁率计算

在六味地黄丸中,熟地黄、山药、茯苓 3 味药材因炮制或过多淀粉粒干扰,难以观察到其特征细胞,因此本实验选择酒萸肉(石细胞)、泽泻(薄壁细胞)、牡丹皮(木栓细胞)为观测对象。具体方法为在光镜($\times 400$)视野中随机测定 50 个完整特征细胞的直径,计算完整细胞的平均直径^[12],结果完整酒萸肉石细胞、泽泻薄壁细胞、牡丹皮木栓细胞的平均直径及其分布范围分别为 72.50 (65.29~110.35)、81.32 (55.69~132.58)、82.50 (70.53~128.59) μm 。

理想破壁模型单元的细胞破壁率(η)的计算公式为 $n > 1$ 时, $\eta = 1 - (1 - 1/n)^3$ (n 为粉末粒径与细胞直径的比值); $n \leq 1$ 时, $\eta = 100\%$ ^[9]。本实验即以上面所测得特征细胞平均直径作为理想破碎模型的细胞直径。结果如表 2 所示,方中药材的 η 随着粉体粒径的减小而增大。

2.4 LDP 中马钱苷和丹皮酚 HPLC 定量测定方法的建立

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Kromasil-C₁₈ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水,梯度洗脱: 0~17 min, 11%乙腈; 17~18 min, 11%~35%乙腈; 18~43 min, 35%乙腈;检测波长: 0~17 min, 237 nm; 17~25 min, 400 nm; 25~43 min, 274 nm;

表 1 LDP 的粒径分布测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 1 Distribution of particle size of LDP ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药材	粉体类型	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{60}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	均匀度
熟地黄	粗粉	25.71 ± 1.58	221.63 ± 10.54	269.96 ± 29.14	548.40 ± 10.60	10.50 ± 0.46
	细粉	26.86 ± 2.20	159.43 ± 2.99	190.71 ± 29.27	344.23 ± 4.30	7.10 ± 0.47
	极细粉	16.11 ± 0.26	86.28 ± 0.83	102.46 ± 16.80	178.10 ± 0.10	6.36 ± 0.93
	微粉	7.77 ± 0.02	32.59 ± 0.18	39.32 ± 0.12	77.45 ± 0.13	5.06 ± 0.01
酒茺萸	粗粉	104.29 ± 4.25	291.23 ± 10.00	342.07 ± 19.37	576.30 ± 29.12	3.28 ± 0.05
	细粉	46.41 ± 0.98	136.87 ± 1.15	154.08 ± 6.57	231.40 ± 12.54	3.32 ± 0.07
	极细粉	24.01 ± 4.22	65.49 ± 0.33	76.35 ± 31.21	119.73 ± 0.86	3.18 ± 0.63
	微粉	16.91 ± 0.06	37.22 ± 0.06	42.11 ± 7.82	66.59 ± 0.25	2.49 ± 0.01
泽泻	粗粉	102.78 ± 13.64	322.17 ± 4.13	382.34 ± 20.50	614.73 ± 17.09	3.72 ± 0.52
	细粉	15.53 ± 1.80	145.30 ± 1.65	159.60 ± 18.42	284.90 ± 0.42	10.29 ± 1.15
	极细粉	10.04 ± 0.04	66.85 ± 0.30	77.81 ± 0.20	128.33 ± 0.42	7.75 ± 0.02
	微粉	6.08 ± 0.03	30.54 ± 0.21	36.90 ± 0.25	67.74 ± 0.38	6.07 ± 0.02
山药	粗粉	94.88 ± 10.93	311.80 ± 2.80	367.19 ± 25.42	606.67 ± 12.72	3.87 ± 0.43
	细粉	21.67 ± 0.04	111.60 ± 0.36	136.30 ± 1.33	254.30 ± 1.04	6.29 ± 0.03
	极细粉	15.49 ± 0.12	65.49 ± 0.33	75.74 ± 0.12	119.73 ± 0.38	4.83 ± 0.03
	微粉	13.69 ± 0.18	29.54 ± 0.03	32.99 ± 0.99	49.43 ± 0.29	2.41 ± 0.04
茯苓	粗粉	81.16 ± 1.26	282.10 ± 5.80	321.39 ± 20.43	597.23 ± 3.07	3.96 ± 0.43
	细粉	79.71 ± 0.69	160.33 ± 0.92	179.35 ± 3.16	275.27 ± 4.01	2.25 ± 0.02
	极细粉	21.52 ± 0.03	64.94 ± 0.06	75.54 ± 0.32	125.87 ± 0.11	3.51 ± 0.01
	微粉	14.04 ± 0.03	38.75 ± 0.09	45.21 ± 0.24	78.72 ± 0.55	3.22 ± 0.01
牡丹皮	粗粉	15.54 ± 5.86	223.47 ± 30.97	281.74 ± 27.32	454.20 ± 59.63	18.13 ± 3.54
	细粉	16.01 ± 0.92	158.03 ± 0.55	183.63 ± 16.48	314.27 ± 1.16	11.47 ± 0.66
	极细粉	5.78 ± 0.02	26.08 ± 0.08	35.08 ± 0.30	85.31 ± 0.10	6.07 ± 0.03
	微粉	5.41 ± 0.03	17.78 ± 0.07	21.80 ± 0.14	47.59 ± 0.04	4.03 ± 0.01
LDP	粗粉	82.12 ± 5.02	300.50 ± 2.55	358.04 ± 38.92	609.80 ± 1.31	4.36 ± 0.24
	细粉	44.32 ± 7.18	153.10 ± 2.83	173.73 ± 30.80	308.43 ± 2.80	3.92 ± 0.77
	极细粉	15.05 ± 0.16	65.87 ± 0.64	79.01 ± 1.15	144.23 ± 1.57	5.25 ± 0.02
	微粉	10.17 ± 0.17	31.84 ± 0.53	38.24 ± 1.98	67.56 ± 5.47	3.76 ± 0.13

表 2 酒茺萸、泽泻、牡丹皮各粉体的细胞破壁率测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 2 Measurement on cellular wall-breaking rate of powder of *Corni Fructus*, *Alismatis Rhizoma*, and *Moutan Cortex* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药材	粉体类型	$D_{90}/\mu\text{m}$	$\eta/\%$
酒茺萸	粗粉	576.30 ± 29.12	33.12 ± 1.31
	细粉	231.40 ± 12.54	67.62 ± 2.34
	极细粉	119.73 ± 0.86	93.86 ± 0.31
	微粉	66.59 ± 0.25	100.00
泽泻	粗粉	614.73 ± 17.09	34.67 ± 0.82
	细粉	284.90 ± 0.42	63.51 ± 0.07
	极细粉	128.33 ± 0.42	95.08 ± 0.08
	微粉	67.74 ± 0.38	100.00
牡丹皮	粗粉	454.20 ± 59.63	45.19 ± 3.37
	细粉	314.27 ± 1.16	59.88 ± 0.15
	极细粉	85.31 ± 0.10	99.99 ± 0.00
	微粉	47.59 ± 0.04	100.00

体积流量 1.0 mL/min, 进样量 20 μL , 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.4.2 对照品溶液的配制 精密称定马钱苷对照品 1.80 mg 和丹皮酚对照品 1.39 mg, 置 50 mL 量瓶中, 以甲醇-水 (1:1) 溶解, 稀释至刻度, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得马钱苷质量浓度为 36.0 $\mu\text{g/mL}$ 、丹皮酚质量浓度为 27.8 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 取 LDP 约 0.300 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 50% 甲醇溶液 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 60 min, 放冷, 再称定质量, 用 50% 甲醇补足减失的质量, 滤过, 滤液置 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶液至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得 LDP 供试品溶液。

2.4.4 阴性溶液的制备 按处方比例分别称取除酒茺萸、牡丹皮以外的药材细粉, 按 LDP 方剂配伍混

匀, 按“2.4.3”项下方法制备阴性对照溶液。

2.4.5 方法的专属性考察 取混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液按“2.4.1”项下色谱条件分别进样, 得到相应的色谱图, 见图 1。结果表明在所选的色谱条件下, 马钱苷、丹皮酚分离度良好, 对称因子分别为 0.997、0.954, 分离度为 18.63、19.08, 理论塔板数为 18 449、58 391, 阴性对照无干扰。

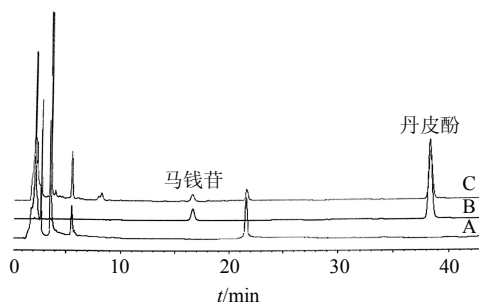


图 1 阴性对照溶液 (A)、混合对照品溶液 (B) 和供试品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of negative sample (A), loganin and paeonol reference substances (B), and sample (C)

2.4.6 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液 1、5、10、15、18、20 μL , 按“2.4.1”项下色谱条件进样, 记录马钱苷、丹皮酚的峰面积。以峰面积积分值为纵坐标 (Y), 以进样量为横坐标 (X) 进行线性回归, 得到回归方程: 马钱苷 $Y=1\,408.8X-0.683\,5$, $r=1.000\,0$, 线性范围为 36.0~720.0 ng; 丹皮酚 $Y=4\,848.2X-13.442$, $r=0.999\,9$, 线性范围为 27.8~556.0 ng。结果表明马钱苷、丹皮酚在上述范围内成良好的线性关系。

2.4.7 精密度试验 取 LDP (细粉) 供试品溶液, 按“2.4.1”项下色谱条件进样, 连续进样 6 次, 记录马钱苷、丹皮酚峰面积。计算其峰面积的 RSD 值分别为 0.18%、0.57%, 表明该方法的精密度良好。

2.4.8 稳定性试验 取 LDP (细粉) 供试品溶液, 按“2.4.1”项下色谱条件分别于供试品溶液配制后 0、2、4、8、12、24、36、48 h 进样 20 μL , 记录峰面积积分值。计算马钱苷、丹皮酚峰面积的 RSD 值分别为 2.12%、0.56%, 结果表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.4.9 重复性试验 按“2.4.3”项供试品制备方法平行制备 6 份 LDP (细粉) 供试品溶液, 按“2.4.1”项下色谱条件进样, 测定并计算马钱苷和丹皮酚质量分数。结果马钱苷平均质量分数为 334.8 $\mu\text{g/g}$,

RSD 值为 1.73%; 丹皮酚平均质量分数为 615.4 $\mu\text{g/g}$, RSD 值为 2.01%。结果表明本方法的重复性良好。

2.4.10 加样回收试验 取同一批 LDP (细粉), 精密称取 6 份, 每份约 0.15 g, 置于具塞锥形瓶中, 分别精密加入马钱苷、丹皮酚适量, 再精密加入 50% 甲醇 50 mL, 按供试品溶液制备方法进行制备, 在“2.4.1”项色谱条件下进样, 测得峰面积, 计算回收率, 结果马钱苷和丹皮酚的平均回收率分别为 97.5%、100.2%, RSD 分别为 1.59%、3.64%, 结果表明该方法的回收率符合要求。

2.5 溶出度测定

采用《中国药典》2015 年版四部溶出度与释放度测定法中第二法 (桨法) 进行测定, 以脱气纯净水 900 mL 为溶出介质, 温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 75 r/min。取粗粉、细粉、极细粉、微粉各 3 份, 每份各 5 g, 分别置于杯内, 桨落入溶出介质中, 立即计时, 分别于 2、4、5、10、15 min 定位吸取溶液 5.00 mL (同时补充同温介质 5.00 mL) 过微孔滤膜 (0.45 μm), 取续滤液^[13], 作为供试品溶液。取供试品溶液各 20 μL , 在“2.4.1”项色谱条件下进样, 记录峰面积, 依法计算样品中马钱苷、丹皮酚的量, 并分别绘制相对累积释放曲线, 见图 2。

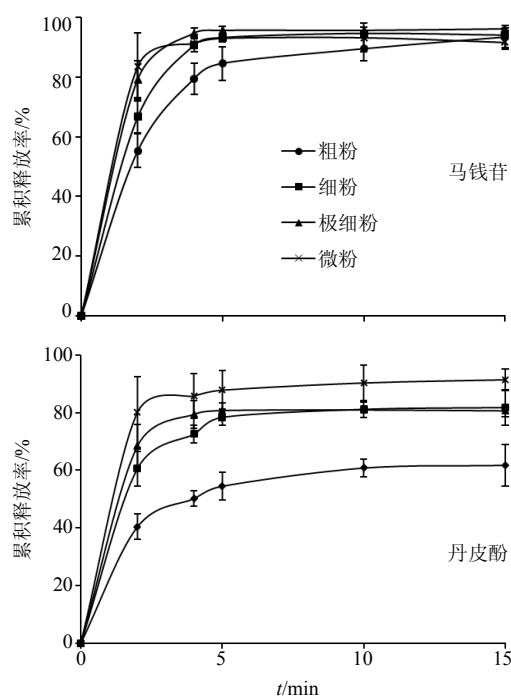


图 2 马钱苷与丹皮酚在 4 种 LDP 中的累积释放率

Fig. 2 Relative cumulative dissolution rates of loganin and paeonol in four kinds of LDP

3 讨论

丸剂和散剂等以中药粉体入药的固体制剂发挥药效的前提是其中药粉体中有效成分的溶出, 本实验选择六味地黄丸中酒茺萸中的马钱苷和牡丹皮中丹皮酚作为指标成分, 是基于两者的极性差异较大^[14-15], 可以更好表征 LDP 的整体溶出特征。

本实验的目的是对不同粉碎程度的 LDP 的粒径分布、细胞破壁率以及体外溶出特性进行研究, 以考察三者之间的相关性。在研究中发现酒茺萸、泽泻、牡丹皮 3 味中药细粉的 D_{90} 在 200~300 μm , 特征细胞破壁率均在 60% 左右, 在细粉中存在着大量的完整细胞, 而这类细胞中药效活性组分扩散需要透过细胞壁, 因而需要一定时间, 溶出度测定结果也显示六味地黄方细粉中马钱苷和丹皮酚溶出的速率和程度较低, 具有一定的缓释特征, 在一定程度上验证了蜜丸需用细粉传统中药制剂理论的科学性和阐明了“丸者, 缓也”的释药机制。

同时, 在对不同类型 LDP 的粒径分布、细胞破壁率以及马钱苷体外溶出特性比较中发现, 从粗粉-细粉-极细粉的变化过程中, 粒径-细胞破壁率-溶出度具有较好的正相关性, 而从极细粉-微粉的变化过程中, 粒径的变化并未引起细胞破壁率和溶出度的改变。粒径与溶出度之间的相关性是具有一定范围的, 一旦超过这个范围, 粉碎程度的改变将对有效成分溶出的速率和程度的影响变小。而这个范围应该是能引起细胞破壁率改变的粒径变化范围, 换言之粒径与有效成分溶出度之间的相关性是通过破壁率实现的。

以往对于中药粉碎方法的选择, 较多地沿用化学药或中药提取物的粉碎原理 (通过改变粉体的粒径以使其表面活性改变而控制药物的溶解度和溶出度), 一味追求超微粉碎以减小粉体粒径, 而忽视了植物类中药有效成分分布于细胞内的这一特征^[16]。基于中药粉体具有细胞结构的特殊性, 在研究中中药粉体该选用何种粉碎方法时, 首先需明确其有效成分分布的细胞或细胞器直径, 根据该类细胞或细胞器的直径分布范围、有效成分溶出的难易程度和应用何种类型固体制剂, 以此确定需要粉体的细胞破壁率标准, 从而有针对性地选择适宜的粉碎方法。

参考文献

[1] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸、散剂特点

的中药粒子设计技术研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-13.

- [1] 王娟, 狄留庆, 单进军. 中药传统丸剂的释药特点与机制分析 [J]. 中成药, 2012, 34(4): 723-730.
- [2] 曹占花. 阿卡波糖联合六味地黄丸治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 760-762.
- [3] Perry B, Zhang J, Saleh T, *et al.* Liuwei Dihuang, a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(5): 447-454.
- [4] Nair S V, Zhang J, Wang Y. Ethanol extract of Liuwei Dihuang reduces weight gain and visceral fat in obese-prone CD rats fed a high-fat diet [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(5): 552-558.
- [5] 徐柳, 张树峰. 六味地黄丸的药理作用及临床应用研究 [J]. 河北医药, 2013, 19(4): 616-619.
- [6] Lian F, Wu H C, Sun Z G, *et al.* Effects of Liuwei Dihuang Granule (六味地黄颗粒) on the outcomes of *in vitro* fertilization pre-embryo transfer in infertility women with Kidney-yin deficiency syndrome and the proteome expressions in the follicular fluid [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(7): 507-509.
- [7] 石伟, 李家春, 刘汉青, 等. 基于多成分定量测定的六味地黄浓缩丸质量分析 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1002-1006.
- [8] 梁兆昌, 诸洪标, 肖琳, 等. 杜仲超微粉体理化特性及体外溶出性能研究 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1609-1614.
- [9] 蔡光先, 杨永华. 单味中药超微饮片的质量标准研究 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2007.
- [10] 任桂林, 韩丽, 王小平, 等. 微粉化对酒制当归粉体性质及溶出度的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 762-767.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国中药材显微鉴别彩色图鉴 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [12] 鹿丽丽, 萧伟, 徐连明, 等. 不同粒径三七粉物理性质及体外溶出度的比较研究 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2013, 15(2): 305-309.
- [13] 李雪, 王芳, 赵晓宏. 丹皮酚溶解性能的测定 [J]. 中医学报, 2013, 28(2): 221-223.
- [14] 蔡光先. 超微中药的临床应用和实验研究 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011.
- [15] 李凤生, 姜炜, 付廷明, 等. 药物粉体技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.